



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

TATIANE BURLE DE SIQUEIRA FERRONI PLENTZ

SARCOMAS DE UTERO:
CARACTERÍSTICAS NO DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SOBREVIVÊNCIA

*UTERO BODY SARCOMAS:
CHARACTERISTICS IN DIAGNOSIS, TREATMENT AND SURVIVAL*

CAMPINAS

2019

TATIANE BURLE DE SIQUEIRA FERRONI PLENTZ

SARCOMAS DE UTERO:

CARACTERÍSTICAS NO DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E SOBREVIVÊNCIA

UTERO BODY SARCOMAS:

CHARACTERISTICS IN DIAGNOSIS, TREATMENT AND SURVIVAL

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências da Saúde, na área de Oncologia Ginecológica e Mamária

Master's dissertation presented to the Post-Graduate Program in Tocogynecology of the Faculty of Medical Sciences of the State University of Campinas as part of the requisites required to obtain the Master degree in Health Sciences in the area of Gynecological and Mammary Oncology

ORIENTADOR: PROF. DR. JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
DE DEFESA DE MESTRADO APRESENTADA PELA
ALUNA TATIANE BURLE DE SIQUEIRA FERRONI PLENTZ,
E ORIENTADO PELO PROF. DR. JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA.

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si75s Siqueira, Tatiane Burle de, 1987-
Sarcoma de corpo de útero : característica no diagnóstico, tratamento e sobrevida / Tatiane Burle de Siqueira. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Julio César Teixeira.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Sarcoma. 2. Útero. I. Teixeira, Júlio César, 1965-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Utero body sarcomas : characteristics in diagnosis, treatment and survival

Palavras-chave em inglês:

Sarcoma

Uterus

Área de concentração: Oncologia Ginecológica e Mamária

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Júlio César Teixeira

Francisco José Candido dos Reis

César Cabello dos Santos

Data de defesa: 27-08-2019

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-6326-7528>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9840519197662357>

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
TATIANE BURLE DE SIQUEIRA FERRONI PLENTZ

ORIENTADOR: PROF. DR. JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. JÚLIO CÉSAR TEIXEIRA**
 - 2. PROF. DR. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS**
 - 3. PROF. DR. FRANCISCO JOSÉ CANDIDO DOS REIS**
-

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica da aluna.

Data: 27/08/2019

Dedico esta dissertação...

*a meus pais,
pelos ensinamentos e exemplos.*

*ao meu marido e à minha filha
pela paciência e pela compreensão
nos momentos de ausência.*

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Júlio César Teixeira, que não apenas me acompanhou em cada etapa, mas acima de tudo me ensinou com muita dedicação e paciência o amor pela pesquisa.

Agradeço especialmente a minha família que me incentivou nesse sonho, respeitou minhas ausências e que foi meu alicerce nos momentos de dificuldades.

Agradeço a Deus por permitir alcançar cada objetivo planejado e me dar forças para não desistir.

Agradeço também, todos aqueles que compartilharam seus conhecimentos de alguma forma, sejam professores da faculdade, mestrado, especialização; funcionários; chefes nas cirurgias nas discussões de caso principalmente do CAISM enfim todos que alimentaram ainda mais meu amor pela medicina.

Quero agradecer também aos membros das bancas de qualificação e defesa por sua disposição em contribuir com a avaliação dessa dissertação.

RESUMO

Introdução: Os sarcomas uterinos representam 3% a 7% das neoplasias malignas de corpo de útero e os principais tipos histológicos são: carcinosarcoma (CCS), leiomiossarcoma (LMS), sarcoma do estroma endometrial (SEE) e adenossarcoma (ADS). Há poucas informações sobre esses tumores no Brasil. **Objetivos:** Avaliar o perfil no diagnóstico, tratamento e evolução dos casos de sarcoma de útero. **Metodologia:** estudo coorte retrospectiva com 122 casos de sarcomas de útero atendidos no Hospital da Mulher Prof. Dr. J. A. Pinotti, CAISM, Unicamp, no período entre 2001 e 2016. Foram considerados os tipos CCS, LMS, SEE, ADS e outros, e avaliadas informações clínicas, do tratamento e do seguimento. Na análise estatística foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou Fisher, avaliação temporal pelo teste Qui-Quadrado de tendência, análise regressão logística para os fatores associados aos tipos de sarcomas e análise de sobrevida de Kaplan-Meier com teste *log-rank*. Foi considerado $p < 0,05$ para significância. **Resultados:** o sangramento uterino anormal foi o principal sinal ou sintoma (77%) e os diagnósticos foram obtidos por curetagem uterina (35%) ou cirurgia (34%). Foi observada uma tendência de aumento nos registros de sarcomas com +1,2 casos a cada 2 anos ($p = 0,044$) e mantida uma proporção estável de 10% do total de neoplasias uterinas no período. Entre os sarcomas, 47% eram CCS, 22% LMS, 16% SEE e 14% ADS. Características predominantes das mulheres: idade de 60 anos ou mais (62%), pós-menopausa (77%), IMC até 29,9 (61%) e ter alguma comorbidade (71%). Na análise de regressão logística univariada, faixas etárias maiores, pacientes na menopausa e ter comorbidades apresentaram maior risco para tipos histológicos com pior desfecho (LMS e

CCS). Na regressão multivariada, apenas o estado menopausal manteve significância com *odds ratio* de 5,45 ($p<0,001$) para apresentar LMS ou CCS. O estadiamento dos sarcomas foi estágio I em 44% e estágio IV em 22% dos casos. A cirurgia foi o primeiro tratamento em 78% dos casos com 79% destes recebendo terapia adjuvante. Ao final, houve 58% (55/95) de controle clínico da doença. A sobrevida global foi de 76% em 12 meses e 33% em cinco anos, piores para os tipos CCS e LMS (20%) que os tipos SEE (55%) e ADS (61%) ($p=0,003$). Entre os 55 casos com controle inicial da doença, ocorreram 20 recidivas (36%), com SLD de 66%, também pior para os tipos CCS e LMS (48%) que para SEE e ADS (85%) ($p=0,022$). Ao final do seguimento, 25% permaneceram vivas sem doença e 57% haviam morrido pela doença.

Conclusões: Há uma tendência de aumento na taxa de sarcomas de útero atendidos no período 2001-2016, predominando a partir dos 60 anos e em estágios avançados. Estar na menopausa esteve associado com tipos histológicos de pior prognóstico, como CCS e LMS. A sobrevida global foi baixa, com 33% aos cinco anos, e pior para os tipos CCS e LMS (20%). Houve recidivas em um terço dos casos, geralmente, nos primeiros três anos, e com predomínio de metástases à distância.

Palavras-chave: sarcoma; útero; diagnóstico; sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Uterine sarcoma represents 3% to 7% of malignancies of the uterine corpus. Main histologic types are carcinosarcoma (CCS), leiomyosarcoma (LMS), endometrial stromal sarcoma (ESS) and adenosarcoma (ADS). There is a lack of information about this disease in Brazil. **Objectives:** To assess the pattern of diagnosis, treatment and follow-up of cases of uterine sarcoma. **Methodology:** A retrospective cohort study of 122 cases of uterine sarcoma managed at Prof. Dr. J. A. Pinotti Women's Hospital, CAISM, Unicamp, from 2001 to 2016. CCS, LMS, ESS, ADS and other types of sarcoma were considered. Information concerning clinical features, treatment and follow-up was evaluated. Statistical analysis was done using Chi-square test for trend, logistic regression analysis for factors associated with types of sarcomas and Kaplan-Meier survival curves and log-rank test. Significance level was set at $p < 0.05$. **Results:** abnormal uterine bleeding was the major sign or symptom (77%) and diagnosis was established by uterine curettage (35%) or surgery (34%) at most. An increasing trend of sarcoma rates was observed with +1.2 cases every 2 years ($p = 0.044$), maintaining a constant proportion about 10% of all uterine body cancers in the study period. Types of sarcomas achieved 47% of CCS, 22% of LMS, 16% of ESS and 14% of ADS. Most women were 60-year old or more (62%), postmenopausal (77%), had a BMI up to 29.9 Kg/m² (61%), and presented any comorbidity (71%). On univariate logistic regression analysis, older age groups, postmenopausal patients and those with comorbidities had a higher risk for histologic types with a worse outcome (LMS e CCS). On multivariate regression analysis postmenopausal remained significant with an odds ratio of 5.45 ($p < 0.001$) of developing LMS or

CCS. Stage I was present in 44% and Stage IV in 22%. Treatment started with surgery in 78% of cases, with 79% of them receiving adjuvant therapy. Only 55 cases achieved disease control. OS rate was 76% in 12 months and 33% for 5-year, worse for CCS and LMS (20%) than to ESS (55%) and ADS (61%, $p = 0.003$). Between 55 cases with disease control, 20 had relapses (36%), with a DFS rate of 66%, worse in types CCS and LMS (48%) than in ESS and ADS (85%) ($p=0.022$). At the end of follow-up, 25% were alive without disease and 57% had died from the disease. **Conclusions:** the uterine sarcomas rates increased in the period 2001-2016, prevailing in age of 60 years and diagnosis at advanced stages. Postmenopausal status had been linked with histological types of worse prognosis, as CCS and LMS. OAS rate was low, with a 33% at 5-years and worse (20%) for CCS and LMS. Relapse occurred in one-third of cases, usually in the first three years, with a predominance of distant metastases.

Key words: sarcoma; uterus; diagnosis; survival.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADS	Adenossarcoma
AKT	gene codificador da proteína quinase de serina-treonina
ATRX	<i>síndrome de retardo mental ligada ao X</i>
BCOR	Gene que codifica a proteína corepressor BCL6
CA-125	<i>Cancer antigen 125</i>
CAISM	Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher
CCS	Carcinossarcoma
CD10	Marcador de superfície de subgrupo de linfócito B
CDKN21	gene regulador do ciclo celular
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID 10	Classificação Internacional de Doenças, 10 ^a . edição
EMA	Antígeno de membrana epitelial
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HDCA8	Histona desacetilase 8
HPF	<i>High field power</i> . Campos de alta potência
IC 95%	Intervalo de confiança a 95%
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IFITM1	Proteína transmembrana induzida por Interferon 1
IMC	Índice de massa corporal
Kg/m ²	Kilograma por metro ao quadrado
LMS	Leiomiossarcoma
MED 12	<i>subunidade do complexo mediador 12</i>
MIB1	Proteína oncogênica associada a proliferação celular
MUC16	Gene da mucina 16

OMS	Organização Mundial de Saúde
<i>p</i>	p-valor. Estatística
p16	Proteína supressora de tumor com peso molecular de 16 kDa
p53	Proteína citoplasmática com peso molecular de 53 kDa
PAX8	<i>Paired box gene 8</i> . Gene da proteína de caixa pareada 8
PIK3	gene codificador da proteína p 110 α
PTEN	gene codificador das proteínas fosfatase e homóloga da tensina
<i>RB1</i>	gene que desempenha papel importante no controle do ciclo celular
Ref.	Categoria de referência
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SEE	Sarcoma do estroma endometrial
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SUA	Sangramento uterino anormal
SUS	Sistema Único de Saúde
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
vs.	versus
WT-1	Gene 1 supressor do tumor de Wilms
<i>YWHAE</i>	<i>Gene que codifica a 14-3-3 proteína epsilon</i>

SUMARIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVOS	32
2.1. Objetivo geral.....	32
2.2. Objetivos específicos.....	32
3. METODOLOGIA.....	33
3.1. Desenho do estudo	33
3.2. Tamanho amostral.....	33
3.3. Seleção dos sujeitos	33
3.4. Variáveis.....	34
3.5. Coleta de dados	38
3.6. Processamento e análise de dados	38
4. ASPECTOS ÉTICOS	40
5. RESULTADOS	41
ARTIGO	42
6. CONCLUSÕES.....	67
7. REFERÊNCIAS	68
8. ANEXOS.....	80
8.1. ANEXO 1: Modelo de planilha eletrônica utilizada para formar o banco de dados para análise estatística.....	80
8.2. ANEXO 2: Parecer de aprovação do estudo na Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP.	81
8.3. ANEXO 3: Resultados adicionais.	90

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas de corpo de útero são os principais cânceres ginecológicos nos países desenvolvidos com uma estimativa mundial de 382 mil casos novos e 90 mil mortes para 2018, ocupando o sétimo lugar com 4,4% entre as neoplasias nas mulheres (1). Comparativamente, enquanto nos Estados Unidos da América esta neoplasia ocupa a quarta colocação com uma incidência de 34,5 casos novos e mortalidade de 6,5 mortes por 100 mil mulheres por ano (1), no Brasil ocupa a sétima colocação com estimativa de 6.600 casos novos para 2019 (2).

Entre estas neoplasias há um importante predomínio de carcinomas com mais de 90% dos casos, seguidos dos sarcomas com 3% a 7%, formando um grupo heterogêneo de tumores malignos, geralmente, oriundos da musculatura uterina ou do tecido conjuntivo e com alguns tipos considerados raros (3-6). Em estudo norte americano de 2014 com 12 mil casos foram encontrados 95,6% de carcinomas de corpo de útero e 4,4% de sarcomas (7).

A pouca frequência e a diversidade histopatológica dos sarcomas de útero favoreceram um histórico com diversas modificações nas classificações, contribuindo para uma falta de consenso sobre fatores de risco, prognóstico e tratamento. Ainda há incertezas a respeito da patogênese e comportamento biológico dessas neoplasias (8, 9). São fatores de risco a idade mais avançada, raça negra, síndromes plurimetabólicas, fatores hormonais, uso prolongado de tamoxifeno, radiação pélvica prévia e mutações genéticas, logicamente, com alguns fatores associados a tipos histológicos específicos (10, 11).

Na última classificação de malignidades ginecológicas da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2014, descrita por Kurman e

colaboradores (12), foram incorporados alguns conhecimentos mais recentes sobre características moleculares, e os principais tipos histológicos de sarcomas considerados estão descritos a seguir, com base na relevância histórica e maior frequência nos diagnósticos:

➤ Tumores mesenquimais	→ Leiomiossarcoma (LMS) → Sarcoma do estroma endometrial (SEE)
➤ Tumores mistos, epiteliais e mesenquimais	→ Adenossarcoma (ADS)

Além dos três tipos descritos acima, os Carcinossarcomas (CCS) apresentam uma história particular, pois recentemente foram reclassificados como uma forma desdiferenciada ou metaplásica de carcinoma endometrial, geralmente seroso, mas que, anteriormente, faziam parte dos sarcomas uterinos. Apesar desta modificação, na maioria dos estudos disponíveis até o momento, os consideram junto aos sarcomas uterino, e assim, foram tratados nesta dissertação.

Frequentemente, os sarcomas são de difícil diagnóstico e podem apresentar quadros com sintomas semelhantes a doenças benignas, como disfunções hormonais ou leiomiomatose uterina. A apresentação clínica mais comum decorre de aumento uterino ou de volume abdominal, podendo estar acompanhado de sangramento uterino anormal ou dor pélvica (15, 16). As suspeitas aumentam quando ocorre crescimento rápido de massa uterina, perda de peso importante ou invasão de estruturas adjacentes (17). Exames de imagem identificam uma tumoração uterina em crescimento, porém não possuem a capacidade de diferenciar células musculares lisas benignas de

malignas. No entanto, a técnica de ressonância magnética ponderada por difusão tem sido sugerida para estudar a localização e a caracterização desses tumores (18, 19).

Dentre os quatro principais tipos histológicos apontados, os LMS e CCS são os mais comuns, seguidos dos SEE e ADS.

Leiomiossarcoma

Os LMS possuem uma incidência 0,36 a cada 100.000 mulheres (17, 20), acontecem a partir de 40 anos e aumentam com a idade, com certa associação com a raça negra e com o uso prolongado de tamoxifeno (8, 10, 20). Os principais sintomas relacionados são massa pélvica palpável, sangramento uterino anormal ou dor pélvica (20). Patologicamente, o LMS é caracterizado por atipias nucleares severas, alto índice mitótico, geralmente acima de 10 mitoses por 10 campos de alta potência - '*high field power*' (HPF), e necrose de células tumorais. Podem expressar marcadores de músculo liso, como a desmina, h-caldesmon, actina de músculo liso e histona desacetilase 8 (HDCA8), podendo ter variação com menor expressão por imunoistoquímica dependendo do subtipo histológico. Além disso, os LMS são frequentemente imunorreativos ao CD10, importante marcador para diferenciação do estroma do endométrio, e para marcadores epiteliais, como queratina e EMA (12). Os LMS expressam receptores de estrogênio e progesterona em 30-50% dos casos (13, 21). Estudos da *The Cancer Genome Atlas Research Network* confirmaram mutações e deleções em RB1, P53 e PTEN e o sequenciamento completo do LMS confirmou e demonstrou também alterações na ATRX e MED12 (22). Acredita-se que pacientes com mutações na enzima fumarato hidratase possuem maior risco de desenvolver LMS uterinos (23).

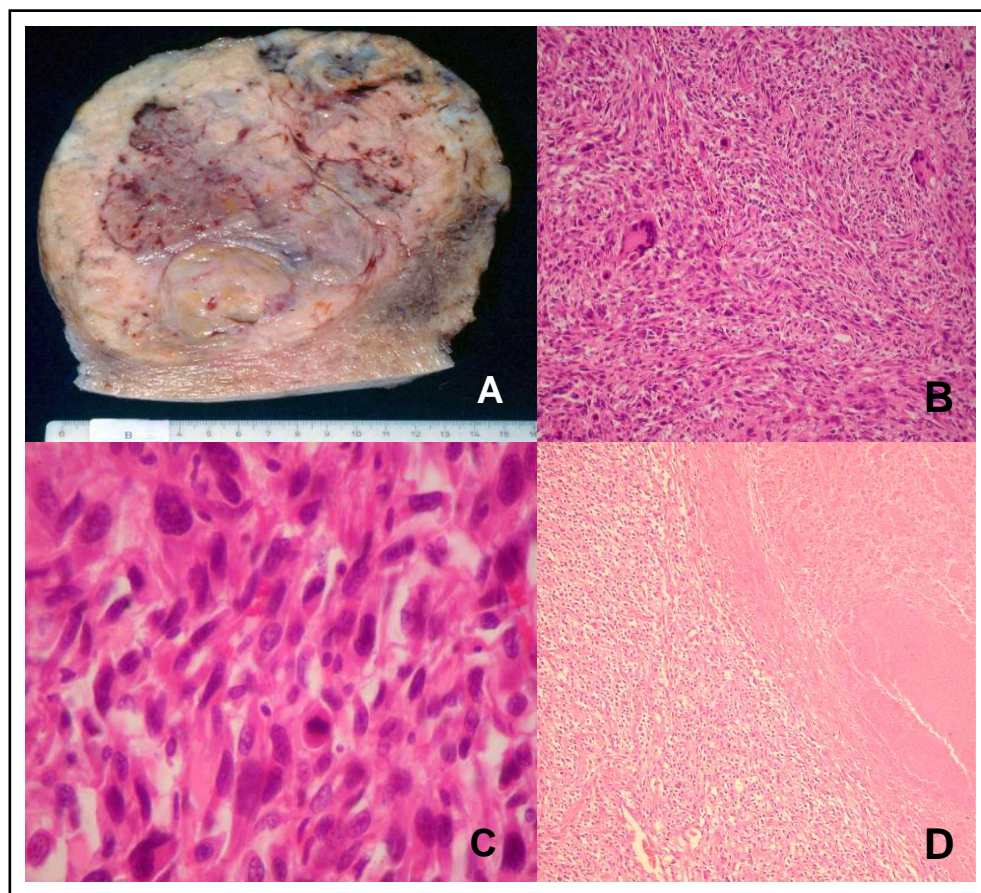


Figura 1. Leiomiossarcoma: macroscopia com tumoração de limites imprecisos, áreas de hemorragia e necrose (**A**); microscopia com hipercelularidade (**B**); detalhe da microscopia com atipias nucleares acentuadas (**C**) e áreas de necrose com alto índice mitótico (**D**). [Fotos do acervo do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, São Paulo, Brasil].

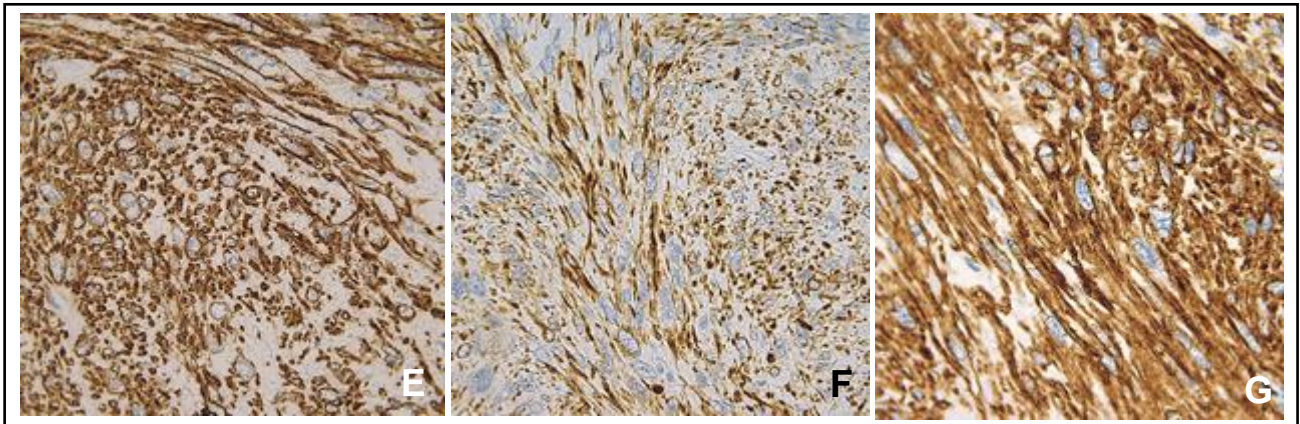


Figura 2. Leiomiossarcoma e imunoistoquímica: reação positiva para actina de musculo liso (**E**), desmina (**F**) e H-caldesmon (**G**). [Fotos do acervo do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, São Paulo, Brasil].

Embora novas informações estejam surgindo, ainda não há critérios clínicos ou radiológicos validados para diferenciação entre miomas uterinos e LMS e assim, o diagnóstico final é realizado histopatologicamente, após uma histerectomia ou, acidentalmente, após uma miomectomia (24). O tratamento padrão é a histerectomia total contendo a massa tumoral identificada. Há certa controvérsia na remoção dos ovários, comumente realizada, e na dissecação de linfonodos, pouco aplicada (8). Os tratamentos sistêmicos não mostraram benefícios na sobrevida, mas situações de respostas objetivas em casos com estágio avançado ou recorrentes podem ser observadas (20). Existem outras opções terapêuticas de quimioterapia, radioterapia, terapias alvo, terapias hormonais e até reguladores epigenéticos que estão sendo avaliadas (25).

O estágio do LMS é o principal parâmetro preditivo de prognóstico e 50% dos sarcomas são diagnosticados em estágio I e 30% em estágio IV (8, 26). A recorrência ocorre em 50 a 70% dos casos, com 40% de primeira recidiva nos pulmões e apenas 13% na pelve (27). Estima-se uma sobrevida em 5 anos de 42% (26).

Sarcoma do estroma endometrial

Os SEE fazem parte dos “tumores do estroma endometrial” e, segundo a OMS, são divididos em quatro tipos histológicos principais: nódulo estromal endometrial, SEE de baixo grau, SEE de alto grau e sarcoma indiferenciado (28). No entanto, esses tumores representam menos de 1% das neoplasias uterinas, se localizam na região submucosa ou intramural e ainda, podem ser divididos em neoplasias benignas ou malignas, com base no tipo de margem do tumor (29). Os SEE ocorrem entre 50-60 anos (30, 31) e a obesidade, diabetes, idade mais jovem da menarca e utilização de tamoxifeno estão associados a aumento de risco (32). Os SEE podem se manifestar com sangramento uterino anormal, dor, massa pélvica, dismenorreia ou, até mesmo, ser assintomático (31, 33, 34)

Os SEE de baixo grau podem, ocasionalmente, se encontrados em locais extrauterinos, sendo o ovário o local mais comum, embora existam relatos de tumores na cavidade pélvica, cavidade abdominal e retroperitoneal (35). Alguns casos foram relacionados ao uso de estrogênio, de tamoxifeno ou a presença de ovários policísticos (28, 35, 36). A citomorfologia é semelhante à observada no nódulo estromal endometrial, consistindo de pequenas células com núcleos uniformes, redondos a ovais, e escasso citoplasma. A atividade mitótica, geralmente, é menor que 5 a 10 mitoses por 10 *HPF* (12). Na

imunoistoquímica, os SEE de baixo grau são tipicamente positivos para CD10, vimentina, actinas, WT-1, IFITM1, receptor de estrogênio (somente a isoforma alfa), receptor de andrógeno e receptor de progesterona (28).

Já os SEE de alto grau são caracterizados por serem fibromixóides, com histologia de células redondas com crescimento mioinvasivo e imunorreatividade para a ciclina D1, BCOR e, tipicamente, abriga fusões genéticas envolvendo YWHAE-NUTM2 (37).

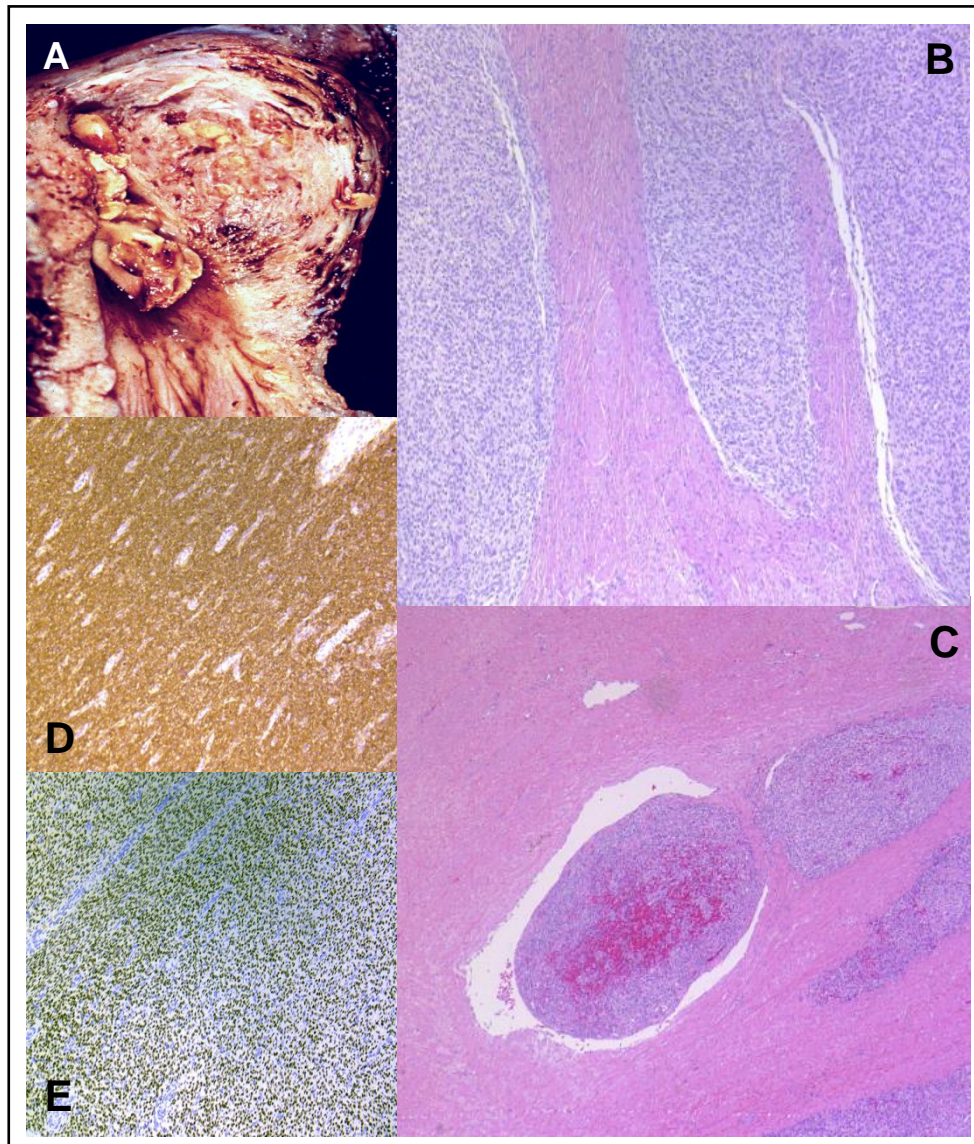


Figura 3. Sarcoma do estroma endometrial: macroscopia enfatizando massa polipoide amarelada e caracter infiltrativo (A); microscopia com células do estromais invadindo e mométrio (B) e invasão vascular (C); imunoistoquímica: reação positiva para CD10 (D) e receptor de estrogênio (E). [Fotos do acervo do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, São Paulo, Brasil].

Os sarcomas indiferenciados possuem aspecto histológico mais parecido com os elementos mesenquimais de um carcinosarcoma do que de um tumor estromal endometrial típico. Tem positividade variável para CD10 e são, tipicamente, receptores de estrogênio e progesterona negativos ou fracamente positivos. São tumores altamente agressivos e associados a um prognóstico muito ruim, com menos de dois anos de sobrevida (34).

Exames de imagem não são confiáveis em fazer um diagnóstico pré-operatório de SEE (32). Os pacientes com SEE de baixo grau devem ser tratados com histerectomia e salpingooforectomia bilateral, já os SEE alto grau e indiferenciados além da histerectomia e salpingooforectomia bilateral devem receber terapia adjuvante, seja radioterapia e/ou quimioterapia (17,39). Tumores avançados ou recorrentes devem ser tratados agressivamente (31). Segundo estudos, 55% encontram-se em estágio I ao diagnóstico e 21% em estágio IV com uma sobrevida global em 5 anos de 72% (26).

Adenossarcoma

O ADS de útero é uma neoplasia mista, rara, composta de um componente epitelial benigno e um elemento estromal maligno. Representa 5% a 10% de todos os sarcomas uterinos. O ADS ocorre em mulheres na pós-menopausa com média de 58 anos, mas 30% acontecem em adolescentes e adultas jovens (40,41). Ocasionalmente pode estar associado à endometriose e ao uso de tamoxifeno (42). Os sintomas mais comuns são sangramento uterino anormal, dor ou massa pélvica (40,43). O componente mesenquimal dos ADS, geralmente, mostra atipias nucleares leves a moderadas, com taxas mitóticas variáveis, enquanto uma minoria apresenta elementos heterólogos, como cartilagem imatura ou músculo esquelético (44). A maioria dos ADS possui

componente estromal de baixo grau, sem supercrescimento sarcomatoso, com expressão para receptor de estrogênio, receptor de progesterona, CD10 e WT1, e negativo para p53, com baixo índice de proliferação de MIB1 (44,45). Algumas mutações podem ser identificadas nas vias moleculares de PTEN, AKT, PIK3 e perda de genes supressores de tumor CDKN21. Mais estudos são necessários para elucidar o papel dessas mutações no desenvolvimento do ADS e qual o potencial como alvo terapêutico (42). O tratamento de escolha permanece a cirurgia, ou seja, histerectomia total com salpingooforectomia bilateral (39). Em revisão publicada em 2016 a respeito dos ADS, as informações disponíveis não suportam o uso de terapia adjuvante, já que não há benefício de sobrevida (42). Estudos mais atuais identificaram 74% dos diagnósticos em estágio I e 5% em estágio IV, com sobrevida global em 5 anos de 79% (26).

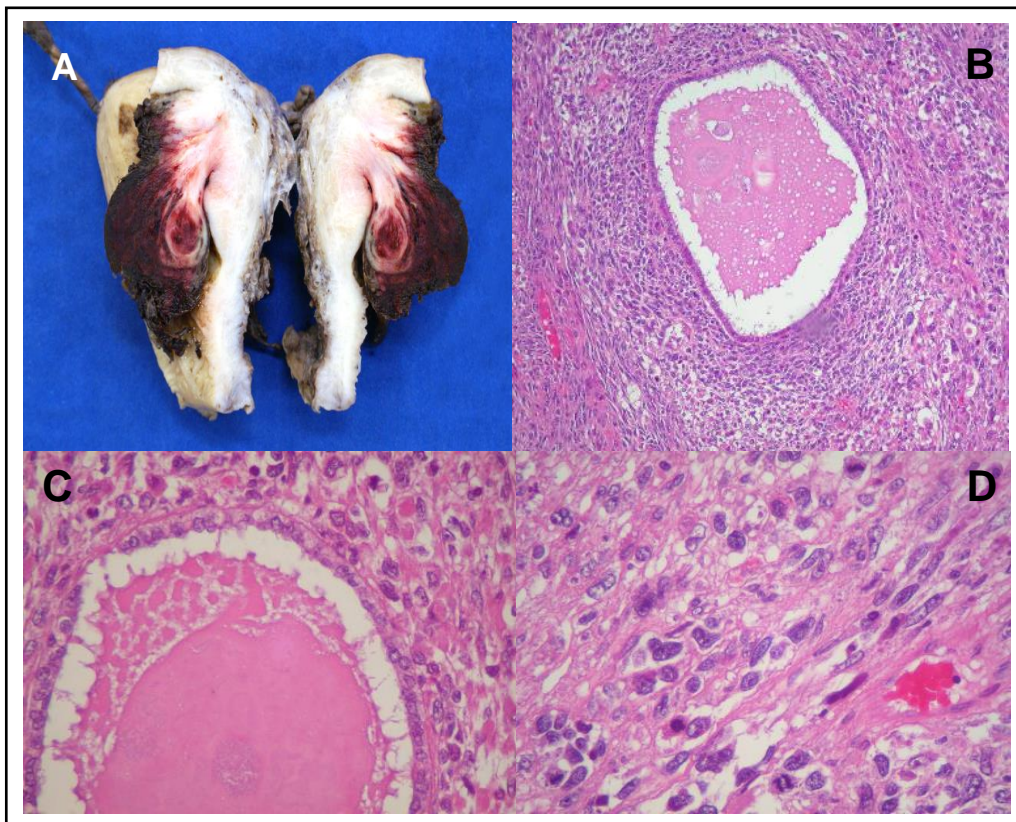


Figura 4. Adenosarcoma: macroscopia com lesão polipóide no corpo uterino, preenchendo a cavidade endometrial, com áreas de necrose e hemorragia (**A**); microscopia com dois componentes, o epitelial benigno (glândulas) e o mesenquimatoso maligno com hipercelularidade ao redor das glândulas (**B, C**); microscopia do componente sarcomatoso com mitoses atípicas (**D**). [Fotos do acervo do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, São Paulo, Brasil].

Carcinossarcoma

Os CCS uterinos, anteriormente denominados de Tumores Mullerianos Mistos e Malignos, mais recentemente, são considerados carcinomas desdiferenciados ou metaplásicos, compostos por elementos carcinomatosos e sarcomatosos, oriundos de um único clone celular maligno. O mecanismo exato pelo qual esses dois fenótipos surgem dentro de um único tumor permanece incerto. Acredita-se que possa ocorrer uma plasticidade epitelial em que estas células passam por uma transição para o fenótipo mesenquimal (46-48). Tradicionalmente, pelo comportamento agressivo, similar aos sarcomas, os CCS foram estudados e manejados seguindo as diretrizes dos sarcomas. Com o surgimento de novas informações moleculares e genéticas foi demonstrada sua distinção dos outros sarcomas, destacando o componente carcinomatoso como o principal responsável pela sua agressividade (55-58).

Caracteristicamente é uma doença da mulher a partir da sétima década, mas podendo ocorrer desde a quarta década (53). Estes tumores compartilham fatores de risco similares aos dos carcinomas endometriais do tipo 2, ou seja, não apresentam associação com exposição estrogênica, mas podendo estar relacionados com uso de tamoxifeno (54, 55) e exposição à radiação prévia (56). Clinicamente, se apresentam como os carcinomas, com sangramento vaginal anormal na pós-menopausa. Outra apresentação comum do CCS é na forma de 'tumor parido', quando há uma massa polipoide exteriorizando-se pelo orifício cervical para a vagina (39). A avaliação imunoistoquímica positiva para p16, p53 e PAX8 pode ser útil para estabelecer o diagnóstico de CCS, seja primário ou metastático (57). A maioria dos CCS possui extrema instabilidade cromossômica com cariótipo complexo (58).

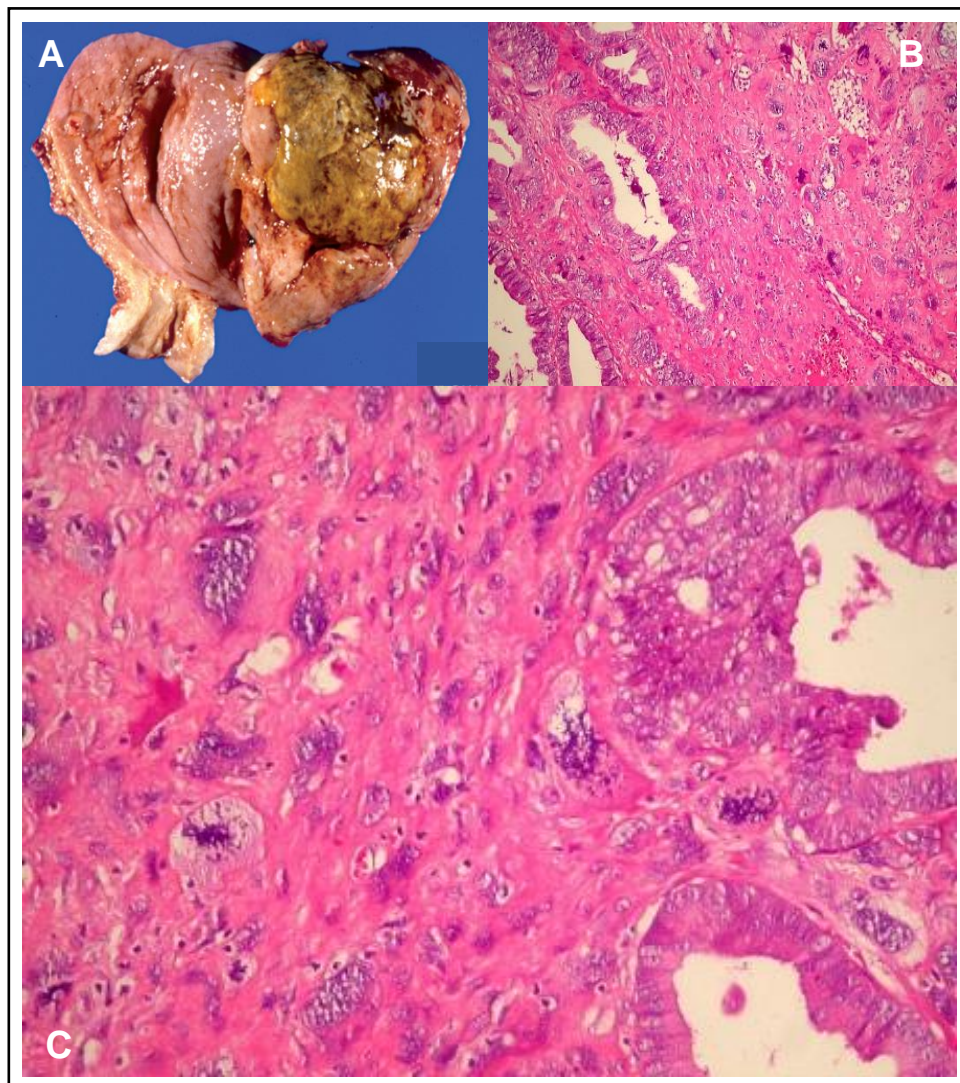


Figura 5. Carcinosarcoma: macroscopia com tumor polipoide na cavidade endometrial com necrose (A); microscopia com dois componentes malignos, adenocarcinoma e sarcoma (B) com detalhe em maior aumento (C). [Fotos do acervo do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Campinas, São Paulo, Brasil].

No geral, os CCS uterinos são tumores pouco frequentes, muito agressivos e a orientação terapêutica segue a dos carcinomas de endométrio do tipo 2, com realização de estadiamento cirúrgico completo ou até uma citoredução que for possível, seguida de terapia adjuvante agressiva nos casos apropriados. Os regimes de quimioterapia com ou sem radioterapia devem ser individualizados (59). A dosagem de CA-125 sérica que decorre de uma proteína codificada pelo gene da mucina 16 (MUC16) e que é muito utilizada no acompanhamento de pacientes com câncer de ovário, pode estar elevada nos CCS. Se elevada, parece se correlacionar com metástases ou volume do tumor, ou seja, uma dosagem pré-operatória elevada deste marcador tumoral pode significar doença avançada (60). O estágio I está presente em 38% e o estágio IV em 24% nos casos, com sobrevida em 5 anos de 39% (39).

O estadiamento dos sarcomas uterinos é definido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), fornecendo uma ideia de extensão da doença e relação direta com o prognóstico. O padrão de disseminação hematogênica dos sarcomas desde suas fases iniciais, indica a pesquisa rotineira de metástases por meio de exames por imagens, principalmente de tórax e abdômen. O sistema atual de estadiamento tem duas divisões, uma para LMS e SEE e outra para ADS. Os CCS estão, atualmente, contemplados no sistema de estadiamento do carcinoma endometrial. Os estadiamentos dos sarcomas, segundo a FIGO-2009 (61), estão descritos a seguir:

Leiomiossarcoma e Sarcoma do Estroma Endometrial

→ **Estádio I**: Tumor limitado ao útero.

IA: com até 5 cm de extensão

IB: > 5 cm de extensão

→ **Estádio II**: O tumor se estende além do útero, dentro da pelve.

IIA: Envolvimento anexial.

IIB: Tumor com invasão parametrial.

→ **Estádio III**: O tumor invade os tecidos abdominais (não apenas se projetando para o abdome).

IIIA: Um local.

IIIB: Mais de um local.

IIIC: Metástase para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos.

→ **Estádio IV**: Tumor com extensão além da pelve.

IVA: Tumor invade bexiga e/ou reto.

IVB: Metástase à distância.

Adenossarcoma

→ **Estádio I**: Tumor limitado ao útero.

IA: tumor limitado ao endométrio / endocérvice sem invasão miometrial

IB: Invasão miometrial menor ou igual à metade da espessura miometrial.

IC: Invasão miometrial maior que a metade da espessura miometrial.

→ **Estádio II**: O tumor se estende para a pelve.

IIA: Envolvimento anexial.

IIB: O tumor se estende ao tecido pélvico extrauterino.

→ **Estádio III**: O tumor invade os tecidos abdominais (não apenas se projetando para o abdome).

IIIA: Um local.

IIIB: Mais de um local.

IIIC: Metástase para linfonodos pélvicos e/ou para-aórticos.

→ **Estádio IV**: Tumor com extensão além da pelve.

IVA: Tumor invade bexiga e/ou reto.

IVB: Metástase à distância.

Carcinoma Endometrial (Carcinossaroma)

→ **Estádio I**: Tumor limitado ao corpo do útero.

IA: tumor limitado ao endométrio ou invasão menor que a metade da espessura do miométrio.

IB: invasão igual ou maior que a metade da espessura do miométrio e invasão glandular do colo.

→ **Estádio II**: O tumor invade estroma cervical, mas ainda se limita ao útero.

→ **Estádio III**: O tumor com infiltração local ou regional

IIIA: invade serosa e/ou anexos.

IIIB: envolve vagina e/ou paramétrios.

IIIC: Metástase para linfonodos pélvicos e/ou retroperitoneais:

IIIC1 – linfonodos pélvicos comprometidos.

IIIC2 – linfonodos paraórticos comprometidos.

Lavado peritoneal deve ser reportado, porém sem alterar o estadiamento.

→ **Estádio IV**: Tumor invade órgãos adjacentes ou a distancia.

IVA: Tumor invade bexiga e/ou mucosa intestinal.

IVB: Metástase à distância, incluindo as intra-abdominais e/ou linfonodos inguinais.

Na comparação entre os estadiamentos do LMS/SEE com o ADS observa-se que a diferença entre eles está no estágio I, com o primeiro se baseando no tamanho do tumor e o segundo no grau de invasão miometrial, mantendo os outros estádios idênticos.

Em resumo, de acordo com o exposto anteriormente, a abordagem inicial e principal para os quatro tipos principais de sarcomas deve começar com uma histerectomia total (6, 62). Tratamentos adjuvantes variam, mas tendem a acrescentar pouco no resultado final (62).

O acompanhamento após tratamento deve ser determinado pelo risco de recorrência. As metástases pulmonares são comuns e esforços devem ser feitos para descartá-las, lembrando que as lesões precoces tendem a ser assintomáticas, mas ressecáveis. Pacientes com sarcoma de útero, segundo *National Comprehensive Cancer Network*, podem ser acompanhados clinicamente a cada 3-4 meses nos primeiros 2-3 anos, e duas vezes ao ano a partir de então, acrescidos de tomografia de tórax, abdome e pelve a cada 3-6 meses por três anos e depois, a cada 6-12 meses por dois anos. Dependendo do tipo histológico, estágio e grau tumoral os exames por imagens podem ser considerados em menor frequência, como anual ou bianualmente até cinco anos (64).

Os sarcomas de corpo de útero são agressivos e particularmente difíceis de serem analisados, devido à baixa incidência associada com grande diversidade histológica. Diagnósticos tardios, terapêuticas restritas e pouco efetivas, resultam em dificuldades e desestímulos, com menor valorização dos sarcomas e uma tendência para pouco investimento, como se a derrota já

estivesse decretada. O resultado é uma restrição em estudos e consensos, com pouca modificação na terapêutica até a atualidade.

Assim, a restrição de informações com poucos estudos sobre sarcomas de útero na literatura e, praticamente, sem informações brasileiras consistentes, considera-se importante prover informações a respeito destas neoplasias registradas ao longo do tempo em centro oncológico de referência do SUS, como as características destes diagnósticos em nosso meio, número de casos, idade, estadiamento, tipo histológico, e um detalhamento da evolução com resultados dos tratamentos realizados.

A importância desse conhecimento é realçada pela perspectiva de incidência crescente decorrente do aumento na expectativa de vida. Particularizar o perfil das mulheres com sarcomas de útero de acordo com os tipos histológicos mais frequentes e sua evolução em nosso meio, poderá auxiliar profissionais de saúde para um reconhecimento e manejo precoce desses tumores, e ainda, no desenvolvimento de ações para melhorar a assistência a estas mulheres, procurando contrapor os pobres resultados reportados até o momento.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar os casos de sarcomas de útero em mulheres atendidas em centro de referência regional do SUS, quanto às características no diagnóstico, os tratamentos realizados e os resultados alcançados.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Descrever o padrão de diagnósticos ao longo do tempo de sarcomas de útero atendidos a partir de 2001;

2.2.2. Avaliar a idade das pacientes, tipos histológicos e o estadiamento dos sarcomas de útero no momento do diagnóstico;

2.2.3. Avaliar os tipos de tratamentos realizados para os sarcomas de útero;

2.2.4. Analisar as taxas de recidivas, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global das mulheres com sarcomas de útero e os fatores associados.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectivo.

3.2. Tamanho amostral

Foram analisados todos os casos com registro de atendimento no Hospital da Mulher Prof. Dr. J. A. Pinotti, CAISM, Unicamp, no período entre 2001 e 2016, totalizando 122 casos com diagnóstico de sarcoma de útero. O Hospital da Mulher é um centro regional do SUS, referência para a Região de Campinas, recebendo casos oriundos de até 82 cidades, com 5,5 milhões de pessoas, 2,5% da população brasileira (64). Caracteristicamente, esta região apresenta maior desenvolvimento econômico com alto IDH, por volta de 0,80 (65), e 40% a 50% da população com acesso a assistência à saúde pelo sistema suplementar ou privado (66).

3.3. Seleção dos sujeitos

A partir de uma pesquisa no Registro Hospitalar de Câncer (RHC) utilizando o CID-10 C.54 (67), de neoplasia maligna de corpo de útero, foram obtidos 1.191 registros no período entre 2001 e 2016. Destes, foram selecionados 123 casos de mulheres que receberam o diagnóstico de sarcoma de útero. Após revisão dos prontuários médicos, foi excluída uma paciente que havia sido submetida à histerectomia em outro serviço, previamente à consulta inicial, e não retornou mais, totalizando 122 casos estudados.

3.4. Variáveis

Faixa etária: grupo etário de acordo com a idade em anos completos no momento do diagnóstico. Considerando que a incidência dos sarcomas predomina em mulheres de mais idade e após a menopausa, foram consideradas as faixas etárias abaixo de 50 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos, e 70 anos ou mais.

Menopausa: situação caracterizada após um período de 12 meses de amenorreia, geralmente por volta dos 50 anos de idade. Categorias: sim, não, ignorado.

Paridade: Números de partos registrados no prontuário. Categorizados para o estudo da seguinte forma: nenhum (zero) parto, 1-2 partos, 3-4 partos 5 ou mais partos.

Comorbidades: Foram consideradas as patologias de diabetes, hipertensão arterial, cardiopatia, doença pulmonar obstrutiva crônica, tireoidopatia, ou outra, e categorizadas em: presente (sim) ou ausente (não).

Tabagismo: rotina diária de utilização de cigarro ou derivados do tabaco. O tabagismo atual ou passado foi considerado conjuntamente, independentemente de quanto tempo cessou a utilização, e categorizados em sim ou não.

Motivo para diagnóstico: evento inicial que motivou a investigação (incluindo uma possível cirurgia) para o diagnóstico de sarcoma, conforme informações disponíveis no prontuário hospitalar. Foram consideradas as seguintes categorias de eventos:

- sintomatologia: aumento de volume abdominal, dor pélvica, sangramento uterino anormal (SUA), leucorréia ou sintomas decorrentes de metástase;
- exame clínico alterado;
- exame por imagem suspeito;
- cirurgia uterina por outra causa (diagnóstico acidental de sarcoma).

Data do diagnóstico: data do procedimento que propiciou o diagnóstico definitivo de sarcoma.

Tipo histológico: detalhamento do tipo histológico de sarcoma, sendo considerados os principais: CCS, LMS, SEE, ADS e outros. O tipo histológico foi definido de acordo com informações obtidas dos laudos anatomopatológicos realizados ou revisados pelo Laboratório de Anatomia Patológica da Unicamp. Os laudos foram revisados e atualizados de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2014 para neoplasias ginecológicas (12).

Estadiamento: Extensão da neoplasia no momento do diagnóstico, antes do tratamento inicial, conforme informações do prontuário e revisadas de acordo com a classificação da FIGO-2009 para cada grupo de sarcomas. Foram considerados os estádios de I a IV (61).

Tratamento: modalidades e tipos de tratamentos realizados, isoladamente ou em associação. Foram consideradas quatro modalidades:

- Cirurgia: histerectomia simples ou radical, com ou sem linfadenectomia retroperitoneal ou outra;
- Radioterapia: teleterapia pélvica associada ou não à braquiterapia por via vaginal.
- Quimioterapia: qualquer esquema utilizado e independente de número de ciclos.
- Sem tratamento: situação possível devido ao diagnóstico de sarcoma ter sido realizado em estágio avançado ou a doença ter apresentado evolução fatal mais rápida que o início de qualquer tratamento.

Resposta terapêutica: A resposta terapêutica foi avaliada utilizando as informações de prontuário na revisão médica realizada após 30 a 40 dias do término do tratamento inicial planejado e, no caso de ausência de doença clínica detectável, a manutenção do resultado por seis meses sem doença. De acordo com a classificação de resposta clínica orientada pela OMS (69) que define as possíveis respostas em completa, parcial, doença estável ou em progressão, estas foram recategorizadas em resposta completa, sim ou não, conforme segue:

- **sim:** lesão alvo não detectável na avaliação após o final do tratamento; nesta categoria foram consideradas todas as cirurgias realizadas, geralmente incluindo uma histerectomia, e consideradas ótimas, ou seja, sem doença residual clínica. No caso de cirurgia subótima, foi considerada a avaliação após o final do tratamento sequencial realizado, geralmente com radioterapia e/ou quimioterapia.

A confirmação de resposta completa aconteceu quando houve uma manutenção de ausência de doença clínica detectável por seis meses ou mais após o final do tratamento. Nos casos de estádios avançados e não cirúrgicos, foram consideradas as respostas avaliadas clinicamente ou por imagens.

- **não:** nessa categoria se englobam todas as demais categorias da classificação da OMS: resposta parcial, doença estável, doença em progressão. Foram incluídos os casos com surgimento de metástases a distância e casos com possível resposta clínica completa, mas que apresentaram doença detectada em até seis meses após o final do tratamento inicial (considerado como presença de doença ao final do tratamento inicial não detectada).

Recidiva: retorno da doença, detectada através de exame clínico, histológico ou por imagem em paciente que permaneceu sem doença por mais de seis meses após o término do tratamento inicial (considerada com resposta clínica completa). Foi considerado o local da recidiva, de acordo com as informações do prontuário.

Estado final: situação da paciente no último contato ou informação registrada no prontuário, podendo ser: viva sem doença, viva com doença, óbito pela doença ou óbito por outras causas.

Sobrevida livre de doença (SLD): tempo decorrido entre o término do tratamento e o reaparecimento local ou a distância da doença em questão.

Sobrevida global: tempo decorrido entre a data do diagnóstico até o último contato ou óbito da paciente.

3.5. Coleta de dados

Os casos selecionados através do RHC tiveram os prontuários médicos revisados para obtenção de informações sociodemográficas, do diagnóstico e da evolução para cada paciente. Os dados obtidos foram anotados diretamente em uma planilha de banco de dados de computador, construída no programa Excel, conforme modelo no ANEXO 1. As informações obtidas de cada paciente preencheram uma linha da planilha e foram identificadas por um número de ordem.

3.6. Processamento e análise de dados

Após a coleta dos dados, a planilha no computador foi revisada para verificar a consistência do seu conteúdo. A casuística final foi obtida após checagem dos critérios de inclusão e exclusão. O arquivo final utilizado para análise foi gerado após eliminação de informações que poderiam identificar a paciente, como nome e registro hospitalar, e armazenado com cópia em local seguro. Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%).

Para comparação das variáveis categóricas entre os tipos histológicos dos sarcomas foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou exato de Fisher, e para a avaliação de tendência do número de casos registrados ao longo do tempo, foi utilizado o teste Qui-Quadrado de tendência.

Para avaliar a relação entre os fatores associados com os tipos histológicos de sarcomas foi realizada uma análise com modelo de risco proporcional para regressão logística politômica, univariada e multivariada, com

critério *stepwise* de seleção de variáveis, utilizando as categorias de tipos histológicos ordenadas em ADS, SEE, LMS e CCS, de acordo com informações observadas de menor para maior número de eventos de recidivas e óbitos. Assim, o *odds ratio* obtido com intervalo de confiança de 95% se refere à possibilidade de a paciente apresentar piores tipos histológicos, como o LMS e o CCS.

A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier com curvas de sobrevida global e SLD para o grupo total e por tipos histológicos, e comparação das mesmas através do teste *log-rank*.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p < 0,05$.

4. ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa coletou informações de prontuários hospitalares de mulheres com diagnóstico de sarcoma de corpo de útero entre os anos de 2001 e 2016. Não houve contato com as pacientes ou nenhuma nova intervenção, ou seja, o estudo foi desprovido de risco. Além disso, não houve nenhum benefício direto a estas mulheres, uma vez que foram submetidas a tratamento em períodos anteriores, de acordo com protocolos de tratamento pré-estabelecidos no setor de Oncologia Pélvica do CAISM, Unicamp.

Devido às particularidades desse estudo foi solicitada a dispensa da aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido e o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp concordou (ANEXO 2).

No desenvolvimento desse estudo foram obedecidos os princípios da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (68), garantido o sigilo e confidencialidade das informações, sem identificação das mulheres estudadas, exceto para o pesquisador. O estudo foi previamente aprovado pelo CEP da Unicamp (ANEXO 2).

5. RESULTADOS

Os resultados estão descritos a seguir, no formato de manuscrito encaminhado para publicação, conforme e-mail de confirmação de submissão:



Julio César Teixeira <juliotex@unicamp.br>

Gynecologic Oncology: Submission Confirmation

2 mensagens

Gynecologic Oncology <eesserver@eesmail.elsevier.com>

3 de julho de 2019 08:16

Responder a: Gynecologic Oncology <gyn@elsevier.com>

Para: juliotex@fcm.unicamp.br, juliotex@uol.com.br

Cc: tati_burle@yahoo.com.br, lalisflausino@gmail.com, carolinaunicamp38@yahoo.com.br, elainecandido84@gmail.com, torresjcc@yahoo.com.br

*** Automated email sent by the system ***

Title: Diagnosis, treatment and survival of uterine sarcomas: a retrospective cohort study with 122 cases

Corresponding Author: Professor Julio Cesar Teixeira

Authors: Tatiane B Plentz, MD; Elaine C Candido, MD; Lais F Dias, MD; Maria C Toledo, MD, PhD; Jose C Torres, MD, PhD;
Research Paper

Dear Professor Teixeira,

This is to confirm that the above-mentioned manuscript has been received for consideration in Gynecologic Oncology.

Your manuscript will undergo a quick screening process to ensure that it meets all submission requirements. Please note that if your manuscript does not meet all submission requirements, it will be returned to you without being seen by an editor or reviewers.

You will be able to check on the progress of your manuscript by logging on to the Elsevier Editorial System for Gynecologic Oncology as an author:
<https://ees.elsevier.com/ygynol/>

Your paper will be given a manuscript number shortly and you will soon receive an e-mail with this number for your reference.

Thank you for submitting your manuscript to Gynecologic Oncology. Should you have any questions, please feel free to contact our office.

Kind regards,

Editorial Office
Gynecologic Oncology
Elsevier
E-mail: gyn@elsevier.com

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923> Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

Gynecologic Oncology <eesserver@eesmail.elsevier.com>

3 de julho de 2019 08:16

Responder a: Gynecologic Oncology <gyn@elsevier.com>

Para: juliotex@fcm.unicamp.br, juliotex@uol.com.br

Cc: tati_burle@yahoo.com.br, lalisflausino@gmail.com, carolinaunicamp38@yahoo.com.br, elainecandido84@gmail.com, torresjcc@yahoo.com.br

[Texto das mensagens anteriores oculto]

ARTIGO

Diagnosis, treatment and survival of uterine sarcomas: a retrospective cohort study with 122 cases.

Tatiane Burle de Siqueira Ferroni Plentz, Elaine Cristina Candido, Lais Flausino Dias, Maria Carolina Szymanski Toledo, José Carlos Campos Torres, Julio Cesar Teixeira*

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas (UNICAMP).
Address: Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitaria
Campinas (SP), Brazil.

***Corresponding author:** Julio Cesar Teixeira, Division of Gynecologic and Breast Oncology, Women's Hospital (CAISM), UNICAMP, Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitaria, Campinas (SP), Brazil, Zip code: 13083-881; email: juliotex@unicamp.br.

Abstract

Objectives: this study aims to assess the pattern of uterine sarcomas related to diagnosis, treatment and follow-up. **Methods:** retrospective cohort study with 122 women with uterine sarcomas managed at Women's Hospital of the University of Campinas from 2001 to 2016. Information about epidemiology, clinical presentation, treatment and follow-up were considered and analyzed by main histology types: carcinosarcoma (CCS), leiomyosarcoma (LMS), endometrial stromal sarcoma (ESS) and adenosarcoma (ADS). Statistical analysis were descriptive, logistics regression, and Kaplan-Meier method, and considered p -values <0.05 . **Results:** uterine sarcomas diagnosis exhibited an increasing trend of +1.2 cases every 2 years ($p=0.044$), and a proportion of 10% of corpus uteri neoplasia. Histology were 47% CCS, 22% LMS, 16% EES and 14% ADS. Most women were 60-year old or more (62%), postmenopausal (77%), had a BMI up to 29.9 Kg/m² (61%), and presented any comorbidity (71%). Multivariate regression analyzes exhibited postmenopausal status was associated with histologic type related to worse prognosis, LMS or CCS (Odds ratio=5.45, $p<0.001$). Stage I was present in 44% and 22% in Stage IV. Treatment started with surgery in 78% and 79% had adjuvant therapy. Only 55 cases achieve disease control and 20 had relapses (36%) in the follow-up, with DFS rate of 66% and 5-year overall survivor (OS) rate of 33%. OS was worse for CCS and LMS (20%) than to ESS and ADS (55-61%, $p=0.003$), and 25% remained alive at end. **Conclusions:** uterine sarcomas rates increased in the period 2001-2016, prevailing in age of 60 years or more and 44% at stage I. Postmenopausal status had been linked with histological types of worse prognosis. OS rate was low and worse for types CCS and LMS (20%).

Keywords: sarcoma; uterus; diagnosis; survival.

Introduction

The malignant neoplasm of uterine body are the most frequent for the gynecologist in developed regions [1] and, in Brazil, it is estimated that 6,600 new cases will occur in 2019, in fourth place [2]. Among these neoplasms, the uterine sarcomas make up a group of rare neoplasms, arising from myometrial or mesenchymal tissue [3], which represents 3% to 7% of uterine cancer, and only 1% of all malignancies of female genital tract [4-6]. Sarcomas tend to exhibit aggressive behavior, with fast evolution and the surgery is considered the basis of the treatment [6, 7].

Histopathological diversity of uterine sarcomas, relative rarity, and modifications in their classifications over time have contributed to maintenance of uncertainties related to pathogenesis and biological behavior, with a lack of definition about risk factors, prognosis and the best management [8, 9].

Based on the latest classification of gynecological malignancies by the World Health Organization in 2014 [10], the main uterine sarcomas are leiomyosarcoma (LMS), endometrial stromal sarcoma (EES) and adenosarcoma (ADS). Carcinosarcomas (CCS), on the other hand, have been recently reclassified as a metaplastic form of endometrial carcinoma, however, it is still frequently analyzed in retrospective studies together with other types, as a uterine sarcoma [10, 11].

Stage of these neoplasms (FIGO-2009) is one of the most important prognostic factors, and achieve an early diagnosis is the main strategy for better results [12].

Add knowledge regarding uterine sarcomas is highlighted by the upward trend in the incidence due to increased life expectancy [13] and this study aims to

provide information about time trend and pattern of uterine sarcomas diagnosed and managed at comprehensive hospital for cancer management, part of the Brazilian public health system, emphasizing the sarcomas stage and survival by histological type.

Materials and methods

This is a cohort study with information of the patients assisted at Women Hospital of University of Campinas, Campinas (SP), Brazil, in the period 2001 to 2016. The cases were identified in the hospital system records filtered by ICD-10 C.54, uterine body malignant neoplasia [14], and resulting in 1,191 records with 123 of them had uterine sarcoma diagnosis, including CCS. After reviewing the medical records one case was ruled out due the patient undergone hysterectomy at another service and did not come back after the first appointment. Therefore, 122 cases compound the casuistic studied.

The collected data were inserted into a spreadsheet created with Excel software and later reviewed for statistical analysis. First, a trend analysis of the number of cases recorded biennially throughout the studied period was conducted by Chi-Square test for trend. Afterwards, a descriptive analysis using Chi Square test or Fisher exact test was conducted regarding the whole group, and by histological type of sarcomas. The analyses were performed by age group distribution (<50 years, 50-59 years, 60-69 years, and 70 or more years), parity (0; 1-2; 3-4, and 5 or more), menopausal status, body mass index (BMI) in kg/m² (<25; 25-29.9; 30-34.9; and 35 or more), the presence of comorbidities (pathologies considered: diabetes, arterial hypertension, cardiopathy, obstructive pulmonary disease, thyroid disease, or others), smoking (current or

past, regardless of how long since quitting), neoplasm stage according to FIGO-2009 [12], modality of initial treatment (surgery, radiotherapy, chemotherapy, or nothing) and the result after treatment end (optimal surgery and/or complete clinical response after radiotherapy and/or chemotherapy, yes or no). Subsequently, considering the histological types ADS and ESS as the one with better prognosis, and the types LMS and CCS as the ones with worse outcomes, we conducted a polytomous logistic regression analysis (models of proportional risks), univariate and multivariate with stepwise selection criteria, in order to reach an odds ratio with a 95% of confidence interval for occurrences of worse histological types.

The longitudinal analyses considered the overall survival (OS) rate as the period between the diagnosis and the last contact or death, and the disease-free survival (DFS) rate as the period between the end of treatment and occurrence of the relapses. The relapses were classified as pelvic or distant, and the diagnoses were confirmed by histopathology, clinical examination or image exam. Survival curves were built by Kaplan-Meier method and analyzed by long-rank test. The statistical tests significance was 5%. This study followed the regulatory standards of the National Health Council of Brazil and was approved by the Ethics Committee of University of Campinas.

Results

The signs or symptoms related to initial diagnosis of sarcomas were abnormal uterine bleeding in 77%, abnormal image exam in 7%, increased abdominal volume in 6%, pelvic pain in 4%, and a vaginal birth tumor in 3%. The diagnosis was reached through uterine curettage in 35%, surgery in 34%, hysteroscopy in

13%, and biopsy at vaginal examination in 17%. There were 16 cases of sarcomas diagnosed after a hysterectomy due to myomatosis, all in women aged between 29 and 55 years.

Uterine body neoplasms recorded in the period 2001-2016 showed a trend towards noticed for carcinomas, with +10.8 cases biennially ($p = 0.003$), as well as sarcomas, with +1.2 cases biennially ($p = 0.044$). The years 2001-2002 had 90 carcinomas and 10 sarcomas recorded, while 168 carcinomas and 20 sarcomas were cared for the years 2015-2016 (Table 1). The proportion rate between carcinomas and sarcomas remained relatively stable in the period, with average values around 90% and 10%.

The histological types distribution of 122 cases of sarcomas were 47% of CCS, 22% of LMS, 16% of ESS and 14% of ADS, with an increasing tendency of diagnosis for all the histological types, except for LMS types which remained stable throughout the time.

Table 1. Biennial distribution of uterine sarcomas according to histologic type and uterine corpus carcinomas registered from 2001-2016.

Period	Uterine sarcomas (n=122)						Carcinomas (n=1,068)	
	CCS	LMS	ESS	ADS	TOTAL		n	(%)
	(n=57)	(n=27)	(n=20)	(n=17)	n	(%)		
2001-02	5	4	1	0	10	(10.0)	90	(90.0)
2003-04	7	2	1	1	11	(10.7)	92	(89.3)
2005-06	5	3	5	0	13	(9.9)	118	(90.8)
2007-08	6	5	4	2	17	(10.0)	153	(90.0)
2009-10	10	4	2	4	21*	(12.0)	154	(88.0)
2011-12	4	2	2	5	13	(8.2)	145	(91.8)
2013-14	8	3	3	2	16	(9.8)	148	(90.2)
2015-16	12	4	2	3	21	(11.1)	168	(88.9)

CCS: carcinosarcoma; LMS: leiomyosarcoma; ESS: endometrial stromal sarcoma;

ADS: adenosarcoma.

* Added 1 case to total relative to embryonal rhabdomyosarcoma.

The characteristics of the women who were assessed according to histological type of sarcoma are described in Table 2. The age of the patients at diagnosis ranged from 17 to 89 years, and 62% happened from the age of 60 years. The age distribution by histological types, 46% of CCS occurred from the age of 70 years, while 26% of LMS, and 45% of ESS occurred before the age of 50 years ($p < 0.0001$). Parity distribution has not shown any association with histological types, but there were twice to 3 times more nulliparous in the CCS group ($p = 0.217$). Regarding menopause, 77% were postmenopausal, a less frequent condition in the cases of ESS (47%, $p < 0.001$). BMI was up to 29.9 Kg/m² in 61% and comorbidities were present in 71% of the patients. Only 12% of the patient smoked or had smoking history.

Table 2. Distribution of some variables related to 122 cases of uterine sarcomas managed between 2001 and 2016.

Variable	Uterine sarcomas by histological type									
	CCS (n=57)		LMS (n=27)		ESS (n=20)		ADS (n =17)		TOTAL (n=122)*	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age group (years)	<0.0001									
<50	0	(0)	7	(26)	9	(45)	3	(18)	20*	(16)
50-59	14	(24)	9	(33)	1	(5)	3	(18)	27	(22)
60-69	17	(30)	7	(26)	4	(20)	5	(29)	33	(27)
≥70	26	(46)	4	(15)	6	(30)	6	(35)	42	(35)
Parity[@]	0.217									
0	13	(23)	2	(7)	2	(10)	2	(12)	19	(15)
1-2	15	(27)	7	(26)	3	(15)	5	(29)	30	(25)
3-4	11	(20)	13	(48)	8	(25)	3	(18)	36*	(30)
5+	17	(30)	5	(19)	7	(35)	7	(41)	36	(30)
Menopause	<0.001									
Yes	56	(98,2)	17	(63)	9	(47)	12	(71)	94	(77)
No	1	(1,8)	10	(37)	11	(53)	5	(29)	28*	(23)
BMI (kg/m²)	0.640									
<25	16	(28)	7	(26)	4	(20)	2	(12)	29	(24)
25-29.9	19	(33)	10	(37)	10	(50)	6	(35)	45	(37)
30-34.9	14	(25)	7	(26)	5	(25)	4	(24)	30	(25)
≥35	8	(14)	3	(11)	1	(5)	5	(29)	18*	(14)
Comorbidity	0.023									
Yes	47	(83)	17	(63)	10	(50)	10	(59)	85*	(71)
No	10	(17)	10	(37)	10	(50)	7	(41)	37	(29)
Smoking	0.365									
No	51	(89)	21	(78)	19	(95)	15	(88)	107*	(88)
Yes	6	(11)	6	(22)	1	(5)	2	(12)	15	(12)

* Added 1 case to total relative to embryonal rhabdomyosarcoma (42 years, 4 pregnancies, not menopausal, BMI 37.7, with comorbidity and non-smoker). [#]Chi-square-test or Fisher's exact test.

[@]Parity: no information in 1 case (n= 121). CCS: carcinosarcoma; LMS: leiomyosarcoma; ESS: endometrial stromal sarcoma; ADS: adenosarcoma. BMI: body mass index.

By univariate logistics regression analysis, older age groups, postmenopausal status, and presence of comorbidities were related to higher risk for worse histological types, such as LMS and CCS. In the multivariate regression, only postmenopausal status maintained the significance, with odds ratio of 5.45 (95%IC 2.40-12.38, $p < 0.001$) to have LMS or CCS types (Table 3).

The sarcomas were diagnosed as Stage I in 44% and Stage IV in 22% of the cases. Stage by histological type exhibited a larger proportion at Stage I for ESS (60%) and ADS (82%). On the other hand, 25% of CCS and 33% of LMS were diagnosed at Stage IV (Table 4, $p = 0.0001$).

Table 3. Logistic regression analysis of 121 cases of uterine sarcomas for risk to have histologic types with a worse prognosis (leiomyosarcoma or carcinosarcoma).

Variable	Category	OR	95% IC	p
<i>Univariate regression</i>				
Age group	<50 years (ref.)	1.00	--	--
	50-59 years	4.99	1.65 – 15.10	0.005
	60-69 years	4.03	1.41 – 11.52	0.009
	≥70 years	5.45	1.96 – 15.21	0.001
Parity[@]	0 (ref.)	1.00	--	--
	1-2	0.50	0.16 – 1.56	0.230
	3-4	0.34	0.11 – 1.03	0.056
	5+	0.38	0.12 – 1.14	0.083
Menopause	No (ref.)	1.00	--	--
	Yes	5.53	2.44 – 12.57	<0.001
BMI (Kg/m²)	<25 (ref.)	1.00	--	--
	25-29,9	0.57	0.23 – 1.37	0.208
	30-34,9	0.67	0.26 – 1.77	0.424
	≥35	0.52	0.17 – 1.59	0.251
Comorbidity	No (ref.)	1.00	--	--
	Yes	2.80	1.36 – 5.75	0.005
Smoking	No (ref.)	1.00	--	--
	Yes	0.98	0.36 – 2.66	0.966
<i>Multivariate regression</i>				
Menopause	No (ref.)	1.00	--	--
	Yes	5.45	2.40 – 12.38	<0.001

OR = Odds Ratio: risk ratio for histologic type with worst prognosis; tumors considered from the best to worst type: Adenosarcoma (n=17), Endometrial stromal sarcoma (n=20), Leiomyosarcoma (n=27) and Carcinosarcoma (n=57). 95%CI = 95% confidence interval for risk ratio. Ref.: reference level. [@]Parity: without data in 1 case (n=120). BMI: body mass index. Statistics: models of proportional risks and polytomous logistic regression analysis.

Table 4. Distribution of 122 cases of uterine sarcomas managed between 2001 and 2016 according to FIGO-2009 staging system.

		CCS		LMS		ESS		ADS		TOTAL	
		(n=57)		(n=27)		(n=20)		(n =17)		(n=122)*	
Stage		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
I	Ia	10	(18)	1	(4)	6	(30)	5	(29)	22	(18)
	Ib	6	(10)	10	(37)	6	(30)	9 [#]	(53)	32*	(26)
II		4	(7)	4	(15)	4	(20)	1	(6)	13	(11)
	IIIa	4	(7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	4	(3)
III	IIIb	13	(23)	1	(4)	1	(5)	0	(0)	15	(12)
	IIIc	6	(10)	2	(7)	1	(5)	1	(6)	10	(8)
IV	IVa	2	(4)	1	(4)	0	(0)	0	(0)	3	(3)
	IVb	12	(21)	8	(29)	2	(10)	1	(6)	23	(19)

Fisher's exact test for stage I *versus* II to IV: $p = 0.0001$.

CCS: carcinosarcoma; LMS: leiomyosarcoma; ESS: endometrial stromal sarcoma; ADS: adenosarcoma. FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics [12].

*Added 1 case in total relative to Stage Ib embryonal rhabdomyosarcoma.

[#]Adenosarcoma Stage Ib: seven cases with $\leq 50\%$ invasion and two cases $>50\%$ of myometrial thickness.

The hysterectomy surgery was the first treatment for 95 (78%) patients, and was added retroperitoneal lymphadenectomy in 19, and radiotherapy and/or chemotherapy in 75 cases (ranging from 59% to 66% per histological type). The optimal control of the disease (complete surgical resection and/or complete clinical response) was reached in 58% of the cases (55/95), and in 71% of the ADS, 67% of the ESS, 37% of the LMS, and 33% of the CCS.

Relapses occurred in 36% (20/55) of those who reached initial complete disease control. Relapses occurred in the first 12 months in 13 cases, and within 36 months in 18 cases, and 11 cases were distant metastasis. There was a late relapse after 91 months, a subcutaneous tissue metastasis (abdominal wall), in a woman with EES of low degree, Stage II, initially managed with surgery and radiotherapy.

Another 27 women (22%) were unable to perform surgery, a predominant situation in the CCS cases (32%) against 12% to 15% for the other types, although statistically not significant ($p = 0.108$). Of these patients, 21 received initial radiotherapy and/or chemotherapy (without surgery) and there was only one case (2%) of complete clinical response. Longitudinal analyses result in OS rate of 76% in 12 months and 33% in five years. Analyzing by histological type, the EES and ADS had an OS rate of 88-90% in 12 months and 55-61% in five years. In comparison, CCS and LMS types presented the worst results with a 5-year OS = 20-22% (Figure 1, $p = 0.003$). DFS rate was 66% for all cases with disease control at the first treatment and changed from 48% for CCS plus LMS group to 85% in five years for EES plus ADS ($p = 0.022$, Figure 2).

At follow-up end, only 25% (31/122) women remained alive and disease-free, and 57% (69/122) had died due to the disease, worse for LMS (78%) and CCS (61%), than for ESS (30%) and ADS (41%) ($p = 0.005$).

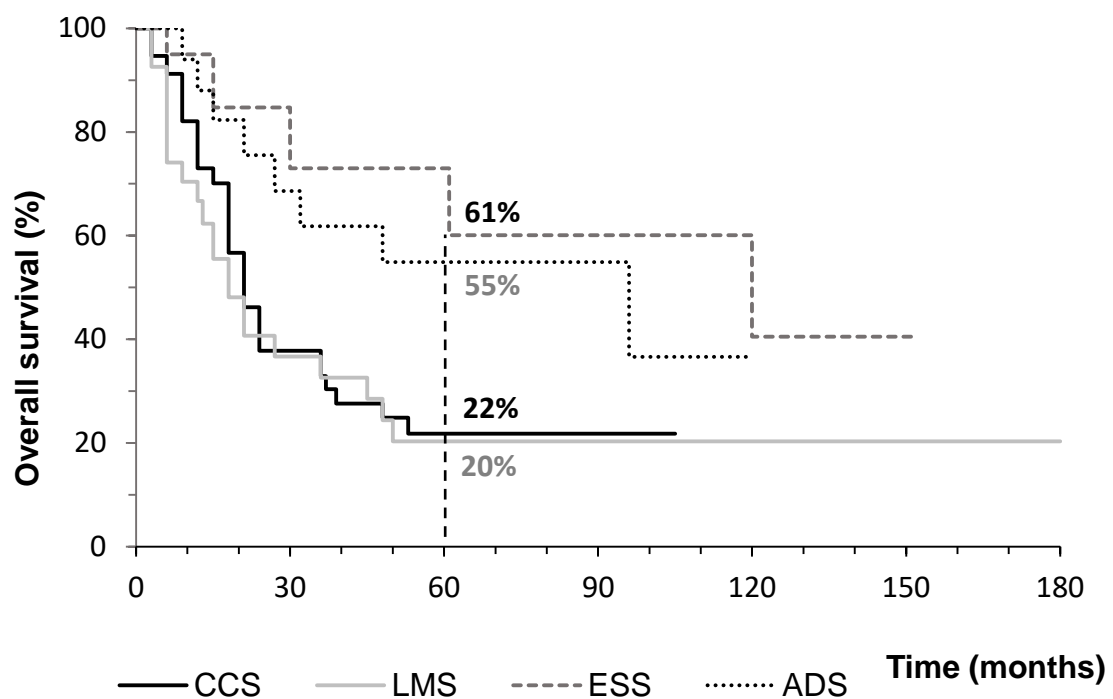


Figure 1: Overall survival according to histologic type in 122 uterine sarcomas recorded from 2001 to 2016: CCS: carcinosarcoma (n=58); LMS: leiomyosarcoma (n=27); ESS: endometrial stromal sarcoma (n=19); ADS: adenosarcoma (n=17). CCS and LMS with poorer survival compared to ESS and ADS (log-rank test, $p = 0.003$).

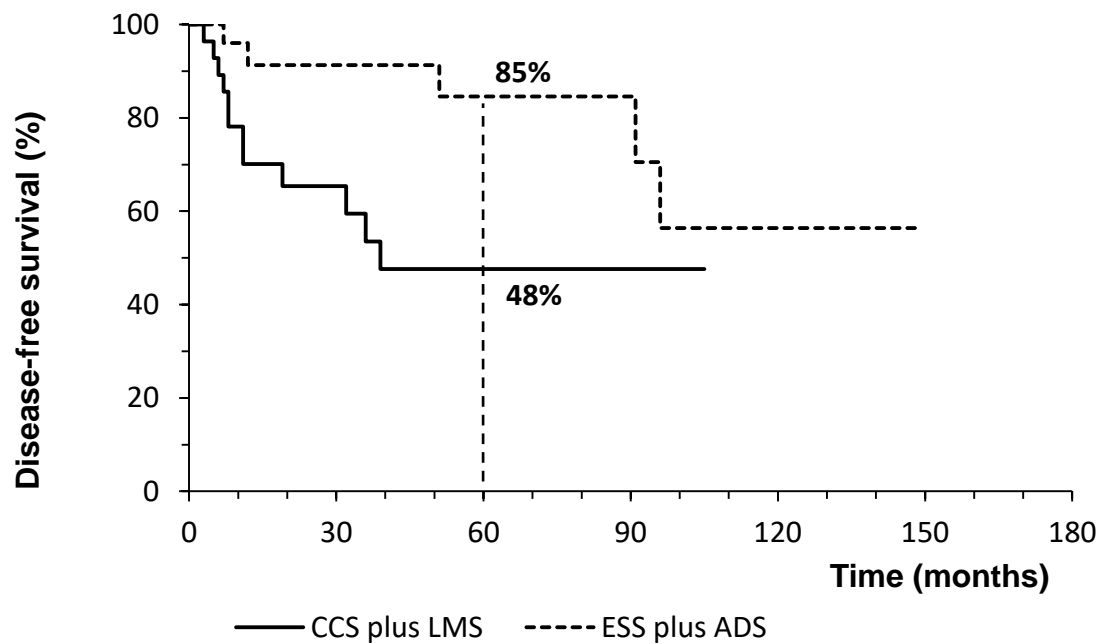


Figure 2: Disease-free survival (DFS) considering 54 cases of uterine sarcomas with initial disease control and comparing by histologic type group CCS+LMS (carcinosarcoma plus leiomyosarcoma, n=29) versus ESS+ADS (endometrial stromal sarcoma plus adenocarcinoma, n=25), with a worse DFS for the first group (log-rank test, $p = 0.022$).

Discussion

Uterine sarcomas accounted for 10% per year of the total number of malignancies of the uterine body from 2001-2016, with an increasing trend to add +1.2 cases every two years ($p = 0.044$). This trend is maintained for histologic types CCS, ESS and ADS.

This behavior with increased number of cases may be related to a higher life expectancy, but also a higher rate of referral of severe cases to reference centers [1, 13]. These characteristics justify the higher proportion (10%) of sarcomas observed, in comparison to 3% to 7% described in the literature for other services [4-6]. The LMS rate over time remained relatively stable, differing from the remaining types, without any plausible explanation. Similarly, a Scandinavian study reported a constant incidence of LMS from 1978 to 1997 [15].

Concerning diagnosis, despite the perception that sarcoma is a pelvic tumor with fast growing, 77% of cases exhibited abnormal uterine bleeding as an early symptom. In 16 cases, the diagnosis was incidental, following a hysterectomy for presumed uterine myoma, particularly in women in the reproductive age.

Among histologic types of sarcomas, prevailed those one with a worse prognosis, as a CCS in 47% and LMS in 22%, against 16% of ESS, 14% of ADS and one case of embryonal rhabdomyosarcoma. In general, these tumors predominate in patients over 60 years of age, explaining the high proportion of postmenopausal women and those ones with comorbidities. It is noteworthy that 46% of CCS occurred in women older than 70 and none were under 50 years of age, while 26% of LMS and 45% of ESS occurred before 50 years of age ($p <$

0.0001). These findings confirm recent studies describing that ESS predominate in the age group 40-50 year [16-18].

On logistic regression analysis, age groups above 50 years, being postmenopausal and having some comorbidity condition were related to risk of developing histologic types of sarcomas with a worse prognosis, such as CCS and LMS. Being postmenopausal remained significant on multivariate analysis, with a five-fold increased risk for these worse prognosis histologic types. This result may be justified, partially, by a greater exposure to exogenous estrogen in the post menopause, as a risk factor for CCS, which was the predominant histologic type [19]. Ishidera and coworkers published a single study of women undergoing surgery for benign or malignant mesenchymal tumors and observed that uterine sarcomas were detected in 28% of postmenopausal women, in comparison to only 1.1% in premenopausal patients [20]. It remains to be established whether menopause is a risk factor for sarcomas [21], but hormonal changings may cause modifications in mitotic activity and uterine cell morphology [22].

Despite a lack of significant association for parity, BMI and smoking, all histologic types had a high rate of multiparity (>50% with three or more deliveries), in contrast to 23% of nulliparity for CCS (vs. 7-11% of nulliparity for other histologic types). Concerning BMI, ESS predominated below 30 Kg/m², while ADS predominated with higher BMI, particularly, above 35 Kg/m². A history of smoking was present in 22% of patients with LMS and occurred in less than 12% for other tumor types. There is a lack of studies relating smoking to sarcoma and conflicting data was found. A German study of 143 women found

12% of smokers in CCS, 28% in patients with ESS and 16% in LMS and demonstrated a worse overall survival in patients with a history of smoking [23].

About Stage of sarcomas, 44% were in Stage I, a relatively low proportion, and this was similar to result reported by a Norwegian study of 1,042 cases [5]. Furthermore, by histologic type, Stage I predominated in ESS (60%) and in ADS (82%), while 33% of LMS and 25% of CCS were diagnosed in Stage IV, a significant association ($p = 0.0001$) and, probably related to increased aggressiveness of these last histologic types. Similar findings for LMS were described in an American study of 219 patients diagnosed from 1982 to 2005, with 35% of them diagnosed in Stage IV [24].

Regarding treatment, surgeries are considered the standard therapy for sarcomas. Hysterectomy was the surgery for 78% of the patients, although 62% of them also received adjuvant therapy, either radiotherapy and/or chemotherapy, even though these additional therapies yield controversial results [23, 25]. In this study, only one of 21 patients treated primarily with radiotherapy and/or chemotherapy without surgery had a satisfactory clinical response, highlighting the poor response already described in other reports when surgery is no longer feasible, usually signaling advanced disease with a poor prognosis [16, 26, 27]. Another factor indicative of increased aggressiveness of sarcomas were the six untreated cases, all due to advanced tumor stage and rapid progression, five of which were CCS.

The worse prognosis of uterine sarcomas was confirmed by the low OS rate observed, dropping from 76% in 12 months to 33% in five years. On the evaluation of histologic types, it became evident that there are two groups with different prognosis, the group formed by ESS and ADS with a higher 5-year OS

rate, between 55-61%, and a second group composed of CCS and LMS with poorer outcome, histologic types considered to be more aggressive, with a 5-year OS rate around 20% ($p = 0.003$). Several studies have indicated a poor prognosis and 5-year OS for LMS (40-46%) and for CCS (30-45%), in contrast to that observed for ESS (86-97%) and ADS (69%), what agree with our findings [23, 28-30].

In general, the poor prognosis observed for uterine sarcomas is partly a reflex of limited treatment modalities available for rapidly progressive diseases that are detected in more advanced stages. In this study, only 55 women (45%) had clinical control at the completion of initial therapy, particularly when optimal surgery was associated. Nonetheless, 20 of these women had recurrences (36%), with 18 cases in 36 months and 11 distant metastases. The main sites of metastases were the lungs in four cases and bone in another three cases, findings that are concordant with previous studies [16, 31]. DFS followed the histologic types of sarcomas divided into two groups of distinct prognoses, a group compound by ESS and ADS with a 5-year DFS rate of 85%, versus 48% for the second group with CCS and LMS ($p = 0.022$).

Limitations of this study include the small number of cases and retrospective nature of the data. A higher prevalence of tumors of worse prognosis may have expected in a regional reference center where the cases studied came from, or variation due temporal changing related to access of the population. On the other hand, strength of this study is the institution where women received treatment, as a reference center of the public health system. This Institution has a predefined protocol for staging, treatment and follow-up, with accurate data and facilitating acquisition. Furthermore, a minimal loss of follow-up was

observed, only one patient, and made it possible to supply the lack of data on uterine sarcomas in Brazilian women.

Finally, we conclude that the rate of uterine sarcomas has increased from 2001 to 2016, mainly of histologic types CCS, ESS and ADS, predominating in women over 60 years of age and diagnosed in advanced stages. Being postmenopausal was associated with histologic types of poorer prognosis, such as CCS and LMS. There was a low 5-year OS rate of 20% for types CCS and LMS, and recurrences in one-third of cases, usually in the first three years after diagnosis, with a predominance of distant metastases. Improving women care and a faster investigation of symptomatic at post menopause are crucial to achieve early diagnosis and oppose the unfavorable outcomes observed for uterine sarcomas.

References

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
- [2] INCA. Instituto Nacional de Câncer [National Institute of Cancer]. Brazil. Brazilian câncer incidence. Estimates of 2018 [Internet]. 2018. Available at: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/estatisticas/site/home/rcbp/>).
- [3] Singh N, Gilks CB. The changing landscape of gynaecological cancer diagnosis: implications for histopathological practice in the 21st century. *Histopathology.* 2017;70(1):56-69.
- [4] Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Cresman WT, Currie JL, Yordan E, Brady MF. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma: a study by the Gynecologic Oncology Group. *Cancer.* 1993;71:1702–9.
- [5] Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer.* 1997; 33(6):907-11.
- [6] Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol.* 2012;51(6):694-705.
- [7] Ghirardi V, Bizzarri N, Guida F, Vascone C, Constantini B, Scambia G, Fagotti A. Role of surgery in gynaecological sarcomas. *Oncotarget.* 2019;10(26):2561–75.

- [8] Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, Gostout BS. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):460-9.
- [9] Hoang L, Chiang S, Lee CH. Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. *Pathology*. 2018;50(2):162-77.
- [10] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon, IARC; 2014. p.135–47.
- [11] Oliva E. Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations. *Int J Gynecol Pathol*. 2014;33:374-84.
- [12] Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104(3):177-8. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;106(3):277.
- [13] Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A, Teng NN, Berek JS, Chan JK. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:218.
- [14] World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision: ICD-10 version 2015. Available at: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/.

- [15] Koivisto-Korander R, Martinsen JI, Weiderpass E, Lemnen A, Pukkala E.
Incidence of uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in
Nordic countries: results from NORDCAN and NOCCA databases.
Maturitas. 2012;72:56-60.
- [16] Mbatani N, Olawaiye EA, Prat J. Uterine sarcomas. Int J Gynecol Obstet.
2018;143(S2):51-8.
- [17] Felix AS, Cook LS, Brinton LA The etiology of uterine sarcomas: a pooled
analysis of the epidemiology of endometrial cancer consortium. Br J
Cancer. 2013;108:727-34.
- [18] Zhang YY, Li Y, Qin M, Cai Y, Jin Y, Pan LY. High-grade endometrial
stromal sarcoma: a retrospective study of factors influencing prognosis.
Cancer Manag Res. 2019;11:831-7.
- [19] Singh R. Review literature on uterine carcinosarcoma. J Cancer Res Ther.
2014;10:461-8.
- [20] Ishidera Y, Yoshida H, Oi Y, Katayama K, Miyagi E, Hayashi H, Shigeta H.
Analysis of uterine corporeal mesenchymal tumors occurring after
menopause. BMC Womens Health. 2019;19:13.
- [21] Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, Leminen A. Clinical outcome
and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in
Helsinki University Central Hospital 1990-2001. Gynecol Oncol.
2008;111(1):74.

- [22] Oliva E. Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth muscle neoplasia. *Mod Pathol*. 2016;29(1):104-20.
- [23] Burghaus S, Halmen S, Gass P, Mehlhorn G, Schrauder MG, Lux MP, Renner SP, Beckmann MW, Hein A, Thiel FC. Outcome and prognosis in uterine sarcoma and malignant mixed Mullerian tumor. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(2):343–51.
- [24] Zivanovic O, Leitao MM, Iasonos A, Jacks LM, Zhou Q, Abu-Rustum NR, Soslow RA, Juretzka MM, Chi DS, Barakat RR, Brennan MF, Hensley ML. Stage-specific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: a comparison of the International Federation of Gynecology and Obstetrics and American Joint Committee on Cancer Staging Systems. *J Clin Oncol*. 2009;27:2066-72.
- [25] Wada H, Enomoto T, Fujita M, Yoshino K, Nakashima R, Kurachi H, Haba T, Wakasa K, Shroyer KR, Tsujimoto M, Hongyo T, Nomura T, Murata Y. Molecular evidence that most but not all carcinosarcomas of the uterus are combination tumors. *Cancer Res*. 1997;57(23):5379-85.
- [26] Menczer J. Review of Recommended Treatment of Uterine Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(11):53.
- [27] Nusrath S, Bafna S, Rajagopalan R, Thammineedi SR, Raju KVVN, Patnaik SC, Pawar S, Reddy Y, Chavali RN, Murthy SS. Uterine Sarcomas: Experience from a Tertiary Cancer Care Center from India. *Indian J Surg Oncol*. 2019;10(2):342-9.

- [28] Şükür YE, Taşkın S, Varlı B, Ateş C, Güngör M, Ortaç F. Prognostic factors for disease-free and overall survival of patients with uterine carcinosarcoma. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(1):114–20.
- [29] Bernard B, Clarke BA, Malowany JI, McAlpine J, Lee CH, Atenafu EG, Ferguson S, Mackay H. Uterine adenosarcomas: a dual-institution update on staging, prognosis and survival. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):634-9.
- [30] Pietzner K, Buttmann-Schweiger N, Sehouli J, Kraywinkel K. Incidence Patterns and Survival of Gynecological Sarcoma in Germany: Analysis of Population-Based Cancer Registry Data on 1066 Women. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(1):134-8.
- [31] D'Angelo E, Prat J. Uterine Sarcomas: a review. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):131-9.

6. CONCLUSÕES

- 6.1.** Há uma tendência de aumento na taxa de sarcomas atendidos no período entre 2001 e 2016, particularmente para os tipos histológicos CCS, SEE e ADS, mas mantendo uma proporção de 10% em relação aos carcinomas, acima do descrito na literatura de 5 a 7%. O sangramento uterino anormal foi o principal sintoma ou sinal (77%) e o diagnóstico foi alcançado por curetagem uterina em 35% ou por cirurgia em 34%.
- 6.2.** Os diagnósticos de sarcomas de útero aumentaram com a idade, com 35% ocorrendo a partir de 70 anos. Apenas 16% foram diagnosticados antes de 50 anos com predomínio dos SEE (46%). Dentre os tipos histológicos, os mais encontrados foram os CCS (47%) seguidos dos LMS (22%). Os sarcomas em estádios avançados (II a IV) prevaleceram (56%) e estar na menopausa apresentou maior risco (cinco vezes) de associação com tipos histológicos de pior prognóstico.
- 6.3.** O tratamento inicial foi cirúrgico em 78% dos casos, principalmente hysterectomias, com 79% destes recebendo radioterapia e/ou quimioterapia adicionais com controle clínico da doença em 58% (55/95), maior para ADS (71%) e SEE (67%) e menor para LMS (37%) e CCS (33%).
- 6.4.** A sobrevida global das mulheres com sarcomas foi baixa, de 33% em cinco anos, pior para os tipos CCS e LMS (20%), contra 55-61% para os tipos SEE e ADS. Dentre os 55 casos com controle da doença, 20 (36%) apresentaram recidivas, geralmente nos primeiros três anos, com predomínio de metástases para pulmões. A SLD foi de 66%, pior para CCS e LMS (48%) que para SEE e ADS (85%). Ao final do seguimento, apenas 25% permaneceram vivas sem doença.

7. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
2. INCA. Instituto Nacional de Câncer. Brasil. Incidência de Câncer no Brasil. Estimativa de 2018 [Internet]. 2018. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/estatisticas/site/home/rcbp/>).
3. Singh N, Gilks CB. The changing landscape of gynaecological cancer diagnosis: implications for histopathological practice in the 21st century. *Histopathology*. 2017;70(1):56-69.
4. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Cresman WT, Currie JL, Yordan E, Brady MF. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1993;71:1702–9.
5. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer*. 1997;33(6):907-11.
6. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol*. 2012;51(6):694-705.
7. Jamison PM, Altekruse SF, Chang JT, Zahn J, Lee R, Noone AM, Barroilhet L. Site-specific factors for cancer of the corpus uteri from SEER registries: Collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer*. 2014;120(23):3836-45.

8. Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, Gostout BS. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* 2003;89(3):460-9.
9. Hoang L, Chiang S, Lee CH. Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. *Pathology* 2018;50(2):162-77.
10. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecol Oncol.* 2004;93(1):204-8.
11. Visnovsky J, Kudela E, Slavik P, Krkoska M, Buocik P, Szepe P, Danko J. Survival and risk factors associated with uterine sarcomas and carcinosarcomas in stage I and II. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36(8):750-7.
12. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon, IARC; 2014. p.135–47.
13. Oliva E. Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations. *Int J Gynecol Pathol.* 2014;33:374-84.
14. Ali RH, Rouzbahman M. Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification. *J Clin Pathol.* 2015; 68(5):325-32.
15. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997;33:907-11.

16. Wu TI, Yen TC, Lai CH. Clinical presentation and of diagnosis uterine sarcoma, including imaging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(6):681-9.
17. Silva CHM, Filho AS, Bicalho DS, Candido EB. Manual SOGEMIG de ginecologia oncológica: Cap 13 Sarcoma. Editora Medbook. Rio de Janeiro. 2019. p135-40.
18. Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Clinical utility of susceptibility-weighted MR sequence for the evaluation of uterine sarcomas. *Clinical Imaging.* 2019;53:143-50.
19. Tamai K, Koyama T, Saga T, Morisawa N, Fujimoto K, Mikami Y, Togashi K. The utility of diffusion-weighted MR imaging for diferrentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol.* 2008;18(4):723-30.
20. Gockley AA, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Uterine leiomyosarcoma: a review article. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(9):1538-42.
21. Bodner K, Bodner - Adler B, Kimberger O, Czerwenka K, Leodolter S, Mayerhorfer K. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine leiomyosarcoma and correlation with different clinicopathological parameters. *Anticancer Res.* 2003;23(1B):729-32.
22. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. *Cell.* 2017;171:950-65.

23. Ylisaukko-oja SK, Kiuru M, Lehtonen HJ, Pukkala E, Arola J, Launonen V, Aaltonen LA. Analysis of fumarate hydratase mutations in a population-based series of early onset uterine leiomyosarcoma patients. *Int J Cancer*. 2006;119:283-7.
24. Hinchcliff EM, Esselen KM, Watkins JC, Oduyebo T, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG, MQ Quade BJ, Muto MG. The Role of Endometrial Biopsy in the Preoperative Detection of Uterine Leiomyosarcoma. *J Minim Invasivo Gynecol*. 2016;23(4):567-72.
25. Cui RR, Wright JD, Hou JY. Uterine leiomyosarcoma: a review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome. *BJOG*. 2017;124(7):1028-37.
26. Hosh M, Antar S, Nazzal A, Warda M, Gibreel A, Refky B. Uterine Sarcoma: Analysis of 13,089 Cases Based on Surveillance Epidemiology, and End Results Database. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(6):1098-104.
27. D'Angelo E, Prat J. Uterine Sarcomas: a review. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):131-9.
28. MR Nucci. Practical issues related to uterine pathology: endometrial stromal tumors. *Mod Pathol*. 2016;29(1):92-103.
29. Prat J, Mbatani N. Uterine sarcoma. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(2):105-10.
30. Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol*. 1990;14(5):415-38.

31. Lee CH, Mariño-Enriquez A, Ou W, Zhu M, Ali RH, Chiang S, Amant F, Gilks CB, van de Rijn M, Oliva E, Debiec-Rychter M, Dal Cin P, Fletcher JA, Nucci MR. The clinicopathologic features of YWHAЕ-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(5):641-53.
32. Amant F, Floquet A, Friedlander M, Kristensen G, Mahner S, Nam EJ, Seddon B. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIГ) consensus review for endometrial stromal sarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(3):67-72.
33. D'Angelo E, Espinosa I, Ali R, Gilks CB, Rijn Mv, Lee CH, Prat J. Uterine leiomyosarcomas: tumor size, mitotic index, and biomarkers Ki67, and Bcl-2 identify twogroups with different prognosis. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):328-33.
34. Tanner EJ, Garg K, Leitaо MM Jr, Soslow RA, Hensley ML. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol*. 2012;127(1):27-31.
35. Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary extrauterine endometrial stromal neoplasms: a clinicopathologic study of 20 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12(4):282-96.
36. Young RH, Prat J, Scully RE. Endometrioid stromal sarcomas of the ovary. A clinicopathologic analysis of 23 cases. *Cancer*. 1984;53(5):1143-55.
37. Lax, SF. Mesenchymal and mixed uterine tumors: Current overview and practical aspects. *Pathologie*. 2019;1-10.

38. Clement P, Young R.2013. Atlas of Gynecologic Surgical Pathology. 3rd Edition. Saunders.
39. Mbatani N, Olawaiye EA. Prat J, Uterine sarcomas Int J Gynecol Obstet. 2018;143(2):51-8.
40. Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. Hum Pathol. 1990;21(4):363-81.
41. Clement PB, Young RH. Mesenchymal and mixed epithelial-mesenchymal tumors of the body and cervix. Atlas of Gynecologic Surgical Pathology. Saunders-Elsevier; 2014. p.218-70.
42. Nathenson MJ, Ravi V, Fleming N, Wang WL, Conley A. Uterine Adenosarcoma: a review. Current Oncology Reports. 2016;18(11):68.
43. Carroll A, Ramirez PT, Westin SN, Soliman PT, Munsell MF, Nick AM, Schmeler KM, Kloop AH, Fleming ND. Uterine adenosarcoma: an analysis on management, outcomes, and risk factors for recurrence. Gynecol Oncol. 2014;135(3):455-61.
44. Gallardo A, Prat J. Mullerian adenosarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 55 cases challenging the existence of adenofibroma. Am J Surg Pathol. 2009; 33(2):278-88.
45. Soslow RA, Ali A , Oliva E Mullerian adenosarcomas: an immunophenotypic analysis of 35 cases. Am J Surg Pathol. 2008;32(7):1013-21.
46. Chaffer CL, San Juan BP, Lim E, Weinberg RA. EMT, cell plasticity and metastasis. Cancer Metastasis Rev. 2016;35(4):645-54.

47. Zhao S, Bellone S, Lopez S, Thakral D, Schwab C, English DP, Black J, Cocco E, Choi J, Zammataro L, Predolini F, Bonazzoli E, Bi M, Buza N, Hui P, Wong S, Abu-Khalaf M, Ravaggi A, Bignotti E, Bandiera E, Romani C, Todeschini P, Tassi R, Zanotti L, Odicino F, Pecorelli S, Donzelli C, Ardighieri L, Facchetti F, Falchetti M, Silasi DA, Ratner E, Azodi M, Schwartz PE, Mane S, Angioli R, Terranova C, Quick CM, Edraki B, Bilgüvar K, Lee M, Choi M, Stiegler AL, Boggon TJ, Schlessinger J, Lifton RP, Santin AD. Mutational landscape of uterine and ovarian carcinosarcomas implicates histone genes in epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(43):12238-43.
48. Somarelli JA, Boss MK, Epstein JI, Armstrong AJ, Garcia-Blanco MA. Carcinosarcomas: tumors in transition? *Histol Histopathol*. 2015;30(6):673-87.
49. Gorai I, Yanagibashi T, Taki A, Udagawa K, Miyagi E, Nakazawa T, Hirahara F, Nagashima Y, Minaguchi H. Uterine carcinosarcoma is derived from a single stem cell: an in vitro study. *Int J Cancer*. 1997;72(5):821-7.
50. Wada H, Enomoto T, Fujita M, Yoshino K, Nakashima R, Kurachi H, Haba T, Wakasa K, Shroyer KR, Tsujimoto M, Hongyo T, Nomura T, Murata Y. Molecular evidence that most but not all carcinosarcomas of the uterus are combination tumors. *Cancer Res*. 1997;57(23):5379-85.
51. Fujii H, Yoshida M, Gong ZX, Matsumoto T, Hamano Y, Fukunaga M, Hruban RH, Gabrielson E, Shirai T. Frequent genetic heterogeneity in the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity. *Cancer Res*. 2000;60(1):114-20.

52. Schipf A, Mayr D, Kirchner T, Diebold J. Molecular genetic aberrations of ovarian and uterine carcinosarcomas- a CGH and FISH study. *Virchow Arch.* 2008;452(3):259-68.
53. Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Slow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(11):1653–61.
54. Zelmanowicz A, Hildesheim A, Sherman ME, Sturgeon SR, Kurman RJ, Barrett RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Wilbanks GD, Brinton LA. Evidence for a common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed mullerian tumors. *Gynecol Oncol.* 1998;69(3):253-7.
55. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L, Runowicz CD. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(11):2758-60.
56. Pothuri B, Ramondetta L, Martino M, Alektiar K, Eifel PJ, Deavers MT, Venkatraman E, Soslow RA, Barakat RR. Development of endometrial cancer after radiation treatment for cervical carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2003;101:941-5.
57. Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):581-8.
58. H. Fujii , M. Yoshida , ZX Gong , et al. Frequent genetic heterogeneity in the clonal evolution of gynecological carcinosarcoma and its influence on phenotypic diversity. *Cancer Res.* 2000;60(1):114-20

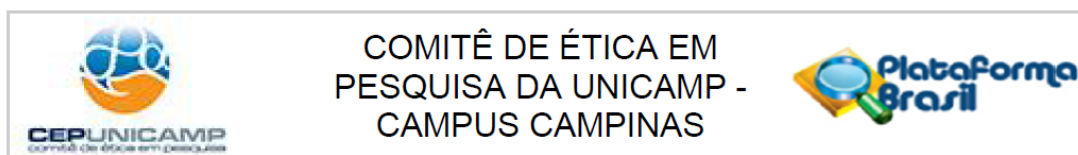
59. Huang GS, Chiu LG, Gebb JS, Gunter MJ, SuKumvanich P, Goldberg GL, Eisntein MH. Serum Ca 125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;107(3):513-7.
60. Chen X, Arend R, Hamele-Bena D, Tergas AI, Hawver M, Tong GX, Wright TC, Wright JD. Uterine Carcinosarcomas: Clinical, Histopathologic and Immunohistochemical Characteristics. *Int J Gynecol Pathol*. 2017;36(5):412-9.
61. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104(3):177-8. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;106(3):277.
62. Ghirardi V, Bizzarri N, Guida F, Vascone C, Constantini B, Scambia G, Fagotti A. Role of surgery in gynaecological sarcomas. *Oncotarget*. 2019;10(26):2561-75.
63. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Uterine neoplasms, version 3. 2019. Disponível em: <http://www.nccn.org>.
64. Secretaria Estadual de Saúde. Estado de São Paulo de acordo com Departamentos de Saúde, 2012. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/institucional/departamentos-regionais-de-saude/regionais-de-saude>.
65. United Nations Development Programme. Human Development Index (HDI). 2010. <http://www.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0.html>.

66. IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde. Total de pessoas que têm algum plano de saúde (médico ou odontológico), segundo as Grandes Regiões, as Unidades da Federação e a situação do domicílio. 2013. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>
67. Organização Mundial da Saúde. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997. vol.1.
68. CNS/MS. RESOLUÇÃO Nº 466/12, Brasil, 2012. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>.
69. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:218.
70. Koivisto-Korander R, Martinsen JI, Weiderpass E, Leminen A, Pukkala E. Incidence of uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in Nordic countries: results from NORDCAN and NOCCA databases. *Maturitas*. 2012;72:56-60.
71. Felix AS, Cook LS, Brinton LA. The etiology of uterine sarcomas: a pooled analysis of the epidemiology of endometrial cancer consortium. *British J Cancer*. 2013;108:727-34.
72. Yan-Yan Zhang, Yan Li, Meng Qin, Yan Cai, Ying Jin, Ling-Ya Pan. High-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of factors influencing prognosis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:831-7.

73. Singh R. Review literature on uterine carcinosarcoma. *J Cancer Res Ther.* 2014;10:461-8.
74. Ishidera Y, Yoshida H, Oi Y, Katayama K, Miyagi E, Hayashi H, Shigeta H. Analysis of uterine corporeal mesenchymal tumors occurring after menopause. *BMC Womens Health.* 2019;19:13.
75. Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, Leminen A. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecol Oncol.* 2008;111(1):74.
76. Oliva E. Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth muscle neoplasia. *Mod Pathol.* 2016;29(1):104-20.
77. Burghaus S, Halmen S, Gass P, Mehlhorn G, Schrauder MG, Lux MP, Renner SP, Beckmann MW, Hein A, Thiel FC. Outcome and prognosis in uterine sarcoma and malignant mixed Mullerian tumor. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(2):343–51.
78. Zivanovic O, Leitao MM, Iasonos A, Jacks LM, Zhou Q, Abu-Rustum NR, Soslow RA, Juretzka MM, Chi DS, Barakat RR, Brennan MF, Hensley ML. Stage-specific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: a comparison of the international Federation of gynecology and obstetrics and american joint committee on cancer staging systems. *J Clin Oncol.* 2009;27:2066-72.
79. Menczer J. Review of Recommended Treatment of Uterine Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16(11):53.

80. Şükür YE , Taşkın S , Varlı B , Ateş C , Güngör M , Ortaç F . Prognostic factors for disease-free and overall survival of patients with uterine carcinosarcoma .Int J Clin Oncol. 2018; 23(1):114-20.
81. Bernard B, Clarke BA, Malowany JI, McAlpine J, Lee CH, Atenafu EG, Ferguson S, Mackay H. Uterine adenosarcomas: a dual-institution update on staging, prognosis and survival. Gynecol Oncol. 2013;131(3):634-9.
82. Pietzner K, Buttmann-Schweiger N, Sehouli J, Kraywinkel K. Incidence Patterns and Survival of Gynecological Sarcoma in Germany: Analysis of Population-Based Cancer Registry Data on 1066 Women. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(1):134-8.

8.2. ANEXO 2: Parecer de aprovação do estudo na Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação Evolutiva dos Diagnósticos de Neoplasias Malignas do Corpo do Útero atendidos no CAISM entre 2000 e 2014

Pesquisador: Julio Cesar Teixeira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59899916.2.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.760.085

Apresentação do Projeto:

As neoplasias malignas do corpo uterino estão entre os tipos de câncer ginecológico mais comum e estão aumentando. No mundo, o carcinoma de endométrio é a quinta neoplasia mais frequente em mulheres, com aproximadamente 290 000 casos novos anualmente. Sua incidência é maior em países mais desenvolvidos (5,5%) quando comparados com países menos desenvolvidos (4,2%). Nos Estados Unidos da América projeta-se 60.050 novos casos de neoplasias malignas do corpo uterino para 2016, respondendo por 7% de todos os cânceres em mulheres nesse país [1]. Em 2010, a estimativa era 43.470 novos casos, ou seja, houve um aumento de aproximadamente 28% nos últimos seis anos [2]. Para o Brasil, no ano de 2016, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima a ocorrência de 6.950 casos novos de câncer do corpo do útero, com um risco estimado de 6,74 casos a cada 100 mil mulheres [3]. Na Região Sudeste, que apresenta maior desenvolvimento econômico, excetuando-se os tumores de pele não melanoma, o câncer do corpo do útero é o quinto mais incidente na população feminina, com a quase a totalidade dos casos acontecendo em mulheres na pós-menopausa, com pico de incidência aos 65 anos [3, 4]. As neoplasias malignas do corpo uterino são divididas em duas categorias maiores: carcinomas e sarcomas. Os carcinomas endometriais somam aproximadamente 95% de todos os casos de malignidade do corpo do útero, já os sarcomas são raros e somam aproximadamente 4% [5, 6, 7]. O risco cumulativo de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.760.085

desenvolver carcinoma endometrial até a idade de 75 anos é estimado em 1,6% em regiões mais desenvolvidas economicamente e em 0,7% em regiões menos desenvolvidas [8]. Essa diferença está associada à epidemia de obesidade e sedentarismo, dois fatores de risco importantes em regiões mais desenvolvidas [9]. A atividade física e uso a longo prazo de terapias hormonais de estrógeno associado a progestagenos em mulheres menopausadas que ainda possuem útero estão associados a redução do risco de câncer endometrial [9, 10, 11]. A obesidade também está associada com menor idade ao diagnóstico e com o tipo histológico endometrióide de câncer de endométrio [12]. O carcinoma endometrial é subdividido em dois tipos, tipo 1 e 2, de acordo com o mecanismo de patogênese, tipo histológico e grau de diferenciação, definindo dois grupos distintos de mulheres em que os tumores apresentam comportamento biológico e prognóstico diferentes [13]. Mais detalhadamente, os do Tipo 1 são os tumores do tipo endometrióide bem e moderadamente diferenciados (graus I e II) e parte dos mucinosos, e respondem por cerca de 80% das neoplasias malignas do endométrio. Os tumores do tipo 1 estão mais fortemente relacionados ao hiperestrogenismo sem antagonismo do progestogênio, condição reconhecida na obesidade e pós-menopausa, onde ocorre alta conversão periférica de andrógenos a estrógenos, e ainda, na anovulação crônica e no uso de terapia hormonal com estrógeno isolado sem associação com progestágeno. Assim, a ação estrogênica persistente leva a uma consequente hiperplasia endometrial, que são consideradas como lesões precursoras. Os do Tipo 2 são os tumores com histologia não-endometrióide como os serosos, seroso-papilífero, células claras, os carcinosarcomas e os indiferenciados. Neste grupo de tumores é frequente a associação com a atrofia endometrial e acometimento de mulheres mais idosas, com diagnósticos em estágios avançados e pior prognóstico. Diferentemente dos tumores do tipo 1, os tumores do tipo 2 apresentam alto risco de recidiva e de metáteses, com pior prognóstico [14], além de serem tipos menos frequentes e, portanto, há poucos trabalhos escritos sobre eles. Para manejo terapêutico, a este grupo são adicionados os tumores do tipo endometrióide de alto grau, ou seja, pouco diferenciado ou grau histológico III, que também apresenta pior resposta terapêutica e evolução ruim mais frequentemente. De uma maneira geral, os carcinomas apresentam sintomatologia precocemente caracterizada por sangramento uterino anormal, na pós-menopausa. Quando investigado e realizado o diagnóstico de câncer, na maioria dos casos ele se encontra em estágio inicial e com bom prognóstico [12]. Por outro lado, os sarcomas têm um comportamento clínico caracterizado por aumento anormal do útero, podendo atingir grandes volumes rapidamente, até que sejam suspeitados. Menos frequentemente, há sangramento genital anormal ou dor decorrente da compressão tumoral de estruturas vizinhas. Devido a relativa raridade dos sarcomas

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

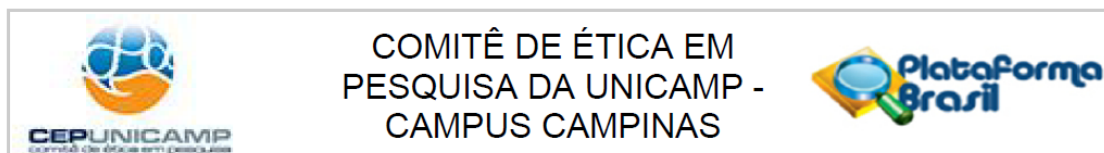
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

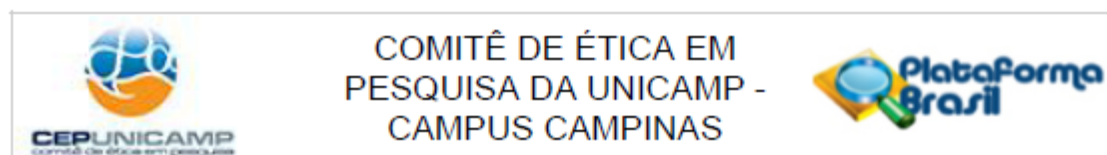
E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.760.085

uterinos e diversidade histopatológica, há uma falta de consenso sobre os fatores de risco para prognóstico e definição terapêutica [15]. Histologicamente os sarcomas são classificados em: carcinosarcomas, que somam 50% dos casos de sarcoma uterino; leiomiiossarcomas, que somam 30%; sarcomas do estroma endometrial, que somam 15%; e sarcomas indiferenciados, que somam 5%. Mais recentemente, os carcinosarcomas foram reclassificados com base em seu padrão de alastramento como sendo uma forma metaplásica ou desdiferenciada do adenocarcinoma endometrial e, assim, utilizando o mesmo estadiamento dos carcinomas. Porém, como apresenta comportamento mais agressivo que o carcinoma endometrial, os carcinosarcomas ainda são incluídos na maioria dos estudos retrospectivos, junto aos sarcomas uterinos [16]. O estadiamento dos sarcomas é o fator mais importante para determinar o prognóstico. No passado, os sarcomas uterinos eram estadiados conforme sistema proposto em 1988 para carcinomas endometriais, mas não se provou adequado. Então, em 2009, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), desenvolveu um novo sistema para o estadiamento desses tumores [17]. O novo sistema apresenta duas divisões, uma para leiomiiossarcoma e sarcoma do estroma endometrial e outra para adenossarcoma. Como descrito anteriormente, os carcinosarcomas são estadiados conforme o sistema utilizado para os carcinomas endometriais [17]. Dentre os fatores relacionados com o surgimento de um sarcoma destacam-se o uso prolongado de tamoxifeno, um agonista de receptor estrogênico do útero, associado com um risco três vezes maior de desenvolver sarcomas [18], e aqueles induzidos por radiação, que aconteceram muito tempo depois de radioterapia para outras formas de câncer [19]. Como hipótese da pesquisa, descreve-se que o aumento da expectativa de vida da população e o seu envelhecimento estão relacionados com mais diagnósticos de neoplasias, incluindo as neoplasias malignas do corpo uterino. O progresso observado no Brasil e, particularmente, na Região de Campinas certamente se associam com aumento na expectativa de vida da mulher, que no Brasil, já passa dos 78 anos [20]. As neoplasias malignas do corpo uterino acontecem majoritariamente em mulheres com mais de 65 anos [4] e mapear o número de casos diagnosticados e analisar as mudanças que estão ocorrendo ao longo do tempo pode gerar informações importantes. O Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, CAISM, Unicamp tem um serviço de Registro Hospitalar de Câncer (RHC) que registra 100% dos casos desde o ano 2000 e fomenta instituições oficiais para estatísticas sobre câncer. Conhecer informações referentes ao comportamento evolutivo por 15 anos com relação a idade, estadiamento e os diferentes tipos histológicos de neoplasias do corpo uterino, incluindo situações pouco frequentes como os sarcomas, da população atendidas por este hospital poderão dar um panorama da situação desta patologia na Região de Campinas e auxiliar administradores e

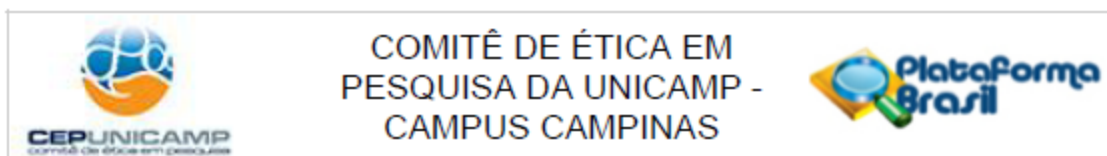
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.760.085

gestores de saúde a definir estratégias, tanto para tratar melhor quanto para busca de diagnósticos precoces ou de prevenção destas neoplasias. Metodologia Proposta: 1. Desenho do estudo Este estudo será descritivo de corte transversal, baseado em dados retrospectivos extraídos de banco de dados de RHC do CAISM. 2. Tamanho amostral Todos os casos atendidos no período de 2000 a 2014 e registrados no CAISM com diagnóstico de neoplasias malignas do corpo uterino serão avaliados. Em uma avaliação preliminar no RHC do CAISM há cerca de 80 casos de câncer do corpo uterino registrados anualmente. 3. Seleção dos sujeitos Os sujeitos serão selecionados através da avaliação de informações oriundas do RHC a partir de 2000. Os casos serão selecionados considerando: câncer do corpo do útero, data do diagnóstico, idade, estadiamento e tipo histológico. 4. Variáveis Ano do diagnóstico: ano registrado na data do diagnóstico. O período anual será utilizado para a avaliação descritiva. Idade: calculada em anos no momento do diagnóstico. Tipo histológico: corresponde à histologia do tumor obtida a partir de avaliação histopatológica de tecido proveniente de biópsia ou peça cirúrgica, registrada pelo patologista e que foi utilizada para finalização do diagnóstico. Será utilizada a informação do RHC categorizada segundo a Classificação Internacional Histológica de Tumores da Organização Mundial da Saúde [22]. As principais categorias a ser consideradas são: • Adenocarcinoma endometrióide • Adenocarcinoma não endometrióide: seroso, células claras, mucinoso • Carcinomas indiferenciados • Carcinossarcomas, incluindo os tumores Mullerianos (sarcomas heterólogos) • Sarcomas (homólogos): leiomiiossarcoma, do estroma endometrial. Os registros serão agrupados em carcinomas (90-95% dos casos) e sarcomas (5-10% dos casos). Estadiamento: estágio da doença registrado, que é definido a partir de informações clínicas, exames complementares e que, na maioria dos casos, tem a cirurgia como parte principal, e que reflete a extensão da doença no momento do diagnóstico. Segundo o sistema de estadiamento da FIGO de 2015 [12, 23] há duas classificações, uma para carcinomas e outra para sarcomas. 5. Coleta de dados Será solicitado o banco de informações do RHC referentes ao CID-O C.54 [21] para o período do estudo. A partir do banco de informações digitais obtido será acrescentada uma coluna com um número de ordem de entrada no estudo. A partir do banco de dados obtido será montado um banco de dados secundário, somente com as informações que serão utilizadas no estudo e identificação do sujeito da pesquisa apenas número de ordem, sem outros meios de identificação. 6. Acompanhamento e critérios de descontinuação Não há intervenção adicional ou acompanhamento de sujeitos previstos neste estudo. Critério de Inclusão: Todos os casos registrados nos RHC do CAISM de 2000 a 2014 com diagnóstico de neoplasias malignas do corpo uterino através do CID-O "C.54" [21] e que apresentem as seguintes informações: data do diagnóstico, idade, estágio clínico e tipo

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



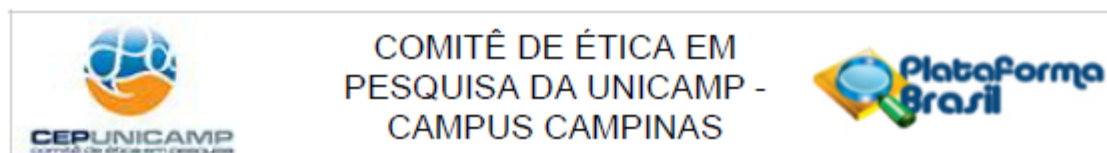
Continuação do Parecer: 1.760.085

histológico. Os casos de mais de um sítio de neoplasia (antecedente ou sincrônica) poderão ser incluídos. Critério de Exclusão: a. Registros com informações incompletas. b. Neoplasia metastática para corpo uterino (origem primária em outro órgão). Riscos: Não há risco para os indivíduos neste estudo, por se tratar de avaliação de banco de dados de registro hospitalar, sem identificação dos mesmos por terceiros. Benefícios: Os benefícios estão em, primeiramente, possibilitar o mapeamento dos casos diagnosticados nos últimos 15 anos e observar a tendência evolutiva desses tipos de câncer, pois muitos deles, como os sarcomas e os carcinomas não endometrioides apresentam escassas informações epidemiológicas, e em relação a faixa etária, estadiamento e tipo histológico. Essas informações podem, portanto, auxiliar administradores e gestores de saúde a definir estratégias, tanto para aprimorar o tratamento dispensado a essas neoplasias quanto para a busca de diagnósticos precoces ou de prevenção. Metodologia de Análise de Dados: Será calculada a frequência absoluta do diagnóstico anual e depois, a idade média anual, estadiamento e tipo histopatológico do tumor. A estatística descritiva será utilizada para o cálculo de proporções e dos respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%) para as variáveis estudadas. Será realizada uma avaliação da relação entre idade, tipo histológico e estadiamento no período estudado. Para avaliar a tendência de modificação de uma dada variável serão utilizados o teste de qui-quadrado para tendência linear ou o Teste de Fisher quando apropriado, Teste T de Student, com $p < 0,05$ para significância estatística. Para avaliar o crescimento (ou decréscimo) das taxas de frequência ao longo dos anos serão calculadas curvas de frequência acumulada e avaliadas através de regressão linear simples. Para o desenvolvimento destes procedimentos estatísticos será utilizado o programa SAS [24]. Desfecho Primário: Tendência da taxa anual de diagnósticos registrados de neoplasia maligna de corpo do útero no período de 15 anos (2000-2014). Detalhamento da evolução dos registros com relação à idade no diagnóstico, estágio da doença e tipo histológico da neoplasia.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral da pesquisa consistirá em descrever a evolução temporal do número de casos atendidos com diagnóstico de neoplasias malignas do corpo uterino no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti, CAISM/Unicamp, no período de 2000 a 2014, e de algumas características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas. Especificamente, serão descritas a frequência anual de neoplasias malignas do corpo uterino; o número de casos de neoplasias malignas do corpo uterino segundo faixa etária; a distribuição dos tipos histológicos de neoplasias malignas do corpo uterino; Comparar a epidemiologia entre os carcinomas e sarcomas do corpo uterino; Descrever o número de casos segundo o estadiamento inicial no diagnóstico; Avaliar a

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.760.085

relação entre idade, tipo histológico e estadiamento no diagnóstico de neoplasias malignas do corpo uterino.

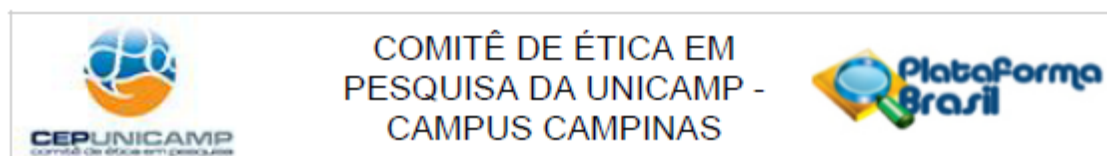
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há risco para os indivíduos neste estudo, por se tratar de avaliação de banco de dados de registro hospitalar, sem identificação dos mesmos por terceiros. **Benefícios:** Os benefícios estão em, primeiramente, possibilitar o mapeamento dos casos diagnosticados nos últimos 15 anos e observar a tendência evolutiva desses tipos de câncer, pois muitos deles, como os sarcomas e os carcinomas não endometrioides apresentam escassas informações epidemiológicas, e em relação a faixa etária, estadiamento e tipo histológico. Essas informações podem, portanto, auxiliariam administradores e gestores de saúde a definir estratégias, tanto para aprimorar o tratamento dispensado a essas neoplasias quanto para a busca de diagnósticos precoces ou de prevenção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto intitulado: "Avaliação Evolutiva dos Diagnósticos de Neoplasias Malignas do Corpo do Útero atendidos no CAISM entre 2000 e 2014", dos pesquisadores graduandos da FCM-UNICAMP Laís Flausino Dias, Melissa Lopes de Mendonça Silva e residente Nelio Neves Veiga Junior será orientado pelo Responsável Prof Dr Júlio César Teixeira, Instituição Sede: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – CAISM. O projeto propõe dispensa de TCLE, já que este estudo utilizará informações provenientes de registros médico-hospitalares já existentes a serem obtidas pelos pesquisadores. O banco de dados final que será utilizado no estudo terá cada linha representando um sujeito e este será identificado apenas com um número de ordem sequencial, sem qualquer dado que possa identifica-lo por pessoas que não sejam os pesquisadores (n=1200 informações registradas). Em nenhum momento haverá contato com o sujeito, nem haverá influência na assistência ainda por ser recebida pelo mesmo. Pelo fato de se tratar de um estudo que analisará dados de registros e processamento das informações (digitação, análise), sem nenhuma identificação ou contato com os sujeitos, não há previsão de contatá-los para obter um consentimento específico devido à óbvia e esperada dificuldade, e assim, também não há previsão de utilização de termo de consentimento, sendo que será solicitada a dispensa do mesmo ao CEP. O valor a ser destinado à pesquisa é de R\$ 2.150,00 (financiamento próprio). De acordo com o cronograma apresentado, o início das atividades se dará em novembro de 2016, com previsão para conclusão da etapa de revisão de banco de dados em abril de 2017.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.760.085

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados e analisados os seguintes documentos:

- Folha de Rosto: folha_de_rostoassinada.pdf . Devidamente datada, preenchida e assinada.
- Projeto Detalhado / Brochura Investigador: Projeto_Pesquisa_Neoplasias_Malignas_Corpo_do_Utero_8SET2016_CEP.pdf_Adequado.
- Outros: Capa_Proj_Assinaturas_Neo_corpo_uterino.pdf_Adequado.
- Outros Parecer_Circunstanciado_Comis_Pesq.pdf_Adequado.
- PB_informações Básicas sobre o Projeto – Adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

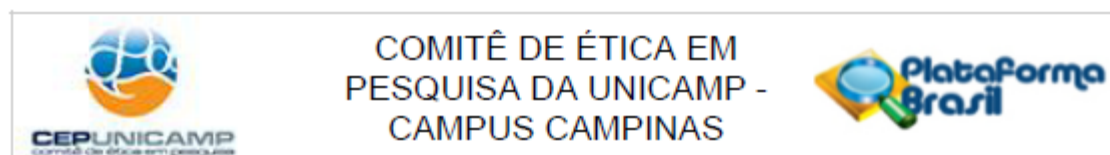
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.760.085

e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_790848.pdf	09/09/2016 13:04:36		Aceito
Outros	Parecer_Circunstanciado_Comis_Pesq.pdf	09/09/2016 13:04:04	Julio Cesar Teixeira	Aceito
Outros	Capa_Proj_Assinaturas_Neo_corpo_uterino.pdf	09/09/2016 13:03:13	Julio Cesar Teixeira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_Neoplasias_Malignas_Corpo_do_Utero_8SET2016_CEP.pdf	09/09/2016 13:02:27	Julio Cesar Teixeira	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rostoassinada.pdf	09/09/2016 13:01:52	Julio Cesar Teixeira	Aceito

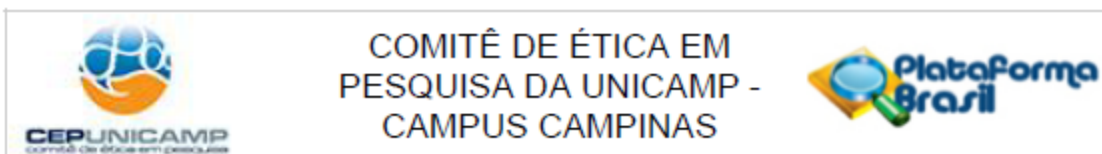
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.760.085

CAMPINAS, 04 de Outubro de 2016

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

8.3. ANEXO 3: Resultados adicionais.

Tabela A-1. Distribuição do tipo de sintoma ou sinal apresentado ao diagnóstico de sarcoma de útero, segundo o tipo histológico.

Sintoma ou sinal ao diagnóstico	CCS (n=57)		LMS (n=27)		SEE (n=20)		ADS (n =17)		TOTAL (n=122)*	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Aumento abdominal	2	(93,5)	4	(15)	1	(5)	0	(0)	7	(6)
Dor	1	(2)	4	(15)	0	(0)	0	(0)	5	(4)
SUA	49	(86)	15	(55)	18	(90)	12	(70)	94	(77)
Leucorréia	2	(3,5)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(2)
Tumor parido	0	(0)	0	(0)	0	(0)	3	(18)	4*	(3)
Exame de imagem uterina	3	(5)	3	(11)	1	(5)	2	(12)	9	(7)
Metástase sintomática	0	(0)	1	(4)	0	(0)	0	(0)	1	(1)

*Adicionado 1 caso no total referente a rabdomiossarcomoma embrionário por tumor parido. **CCS**: carcinosarcoma; **LMS**: leiomiiossarcoma; **SEE**: sarcoma do estroma endometrial; **ADS**: adenossarcoma. **SUA**: sangramento uterino anormal.

O principal sintoma ou sinal ao diagnóstico foi SUA em 77% dos casos, predominando nos CCS e SEE. Das seis pacientes que apresentaram aumento do volume abdominal, quatro foram diagnosticadas com LMS. Os três tumores paridos ao diagnóstico eram ADS. A única paciente que apresentou metástase sintomática ao diagnóstico teve histologia de LMS.

Tabela A-2. Distribuição do método utilizado para diagnóstico de sarcoma de útero, segundo o tipo histológico.

Método diagnóstico	CCS (n=57)		LMS (n=27)		SEE (n=20)		ADS (n =17)		TOTAL (n=122)*	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Biopsia guiada	0	(0)	1	(4)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
Biopsia de colo ou tumor parido	5	(9)	3	(12)	0	(0)	2	(11)	11	(9)
Cirurgia (suspeita de sarcoma)	9	(16)	9	(33)	3 [#]	(15)	4	(24)	25	(21)
Cirurgia por outras causas	0	(0)	9	(33)	5	(25)	2	(11)	16	(13)
Curetagem	28	(49)	2	(7)	9	(45)	4	(24)	43	(35)
Pipelle	6	(10)	2	(7)	0	(0)	1	(6)	9	(7)
Histeroscopia	9	(16)	0	(0)	3	(15)	4	(24)	16	(13)
Biopsia de metástase	0	(0)	1	(4)	0	(0)	0	(0)	1	(1)

*Adicionado um caso no total: rabdomiossarcomoma embrionário e biópsia de colo.

[#] Um caso diagnosticado por laparoscopia. **CCS**: carcinossarcoma; **LMS**: leiomiossarcoma; **SEE**: sarcoma do estroma endometrial; **ADS**: adenossarcoma.

Com relação aos métodos utilizados para diagnóstico, 35% do total, 49% dos CSS e 45% dos SEE foram diagnosticados por curetagem uterina. Dentre os 16 casos diagnosticados em cirurgias por outras causas (diagnóstico acidental), nove eram LMS.

Tabela A-3. Distribuição dos tipos de tratamentos realizados em 122 casos de sarcomas (incluindo os carcinosarcomas) segundo o tipo histológico e a resposta clínica.

Tipo de tratamento	Sarcomas uterinos por tipo histológico										Resposta clínica completa [#]			
	CCS		LMS		SEE		ADS		TOTAL		Sim		Não	
	(n=57)		(n=27)		(n=20)		(n =17)		(n=122)*		(n=55)*		(n=67)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Histerecomia (HT)	3	(5)	4	(15)	4	(20)	5	(29)	16	(13)	10	(18)	6	(9)
HT + LND	2	(4)	1	(4)	1	(5)	0	(0)	4	(3)	1	(2)	3	(5)
HT + RT e/ou QT	22	(38)	18	(66)	10	(50)	9	(53)	60*	(49)	32*	(58)	28	(41)
HT + LND + RT e/ou QT	12	(21)	0	(0)	2	(10)	1	(6)	15	(12)	11	(20)	4	(6)
RT e/ou QT	13	(23)	4	(15)	2	(10)	2	(12)	21	(18)	1	(2)	20	(30)
Sem tratamento	5	(9)	0	(0)	1	(5)	0	(0)	6	(5)	0	(0)	6	(9)

Teste de Fisher: cirurgia versus não cirurgia, por tipo histológico, $p=0,108$. **#Resposta clínica completa:** incluiu casos de cirurgia ótima ou resposta completa após tratamentos adjuvantes e que permaneceram seis meses ou mais sem evidência de doença.

*Adicionado 1 caso no total referente a rabdomiossarcoma embrionário tratado com histerectomia, radioterapia e quimioterapia e resposta clínica completa. **HT:** histerectomia; **LND:** linfadenectomia; **RT:** radioterapia; **QT:** quimioterapia.

CCS: carcinosarcoma; **LMS:** leiomiiossarcoma; **SEE:** sarcoma do estroma endometrial; **ADS:** adenossarcoma.

Nesta última tabela, pode ser observado que 77% das pacientes realizaram algum tratamento cirúrgico. Cerca de 85-88% das pacientes com LMS, SEE e ADS realizaram tratamento cirúrgico, com ou sem tratamento adjuvante. Dentre os 21 casos tratados sem cirurgia, 13 eram CCS e este tipo histológico teve cinco dos seis casos que não conseguiram realizar tratamento algum. Apenas uma paciente obteve resposta clínica completa com radioterapia (sem cirurgia).